ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 100 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de vandetanib.

Para uma lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

(Comprimido) revestido por película

Comprimidos revestidos por película, brancos, redondos, biconvexos, com 'Z100' gravado numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Caprelsa é indicado para o tratamento de doentes com cancro medular da tiróide (CMT) irressecável, agressivo e sintomático, localmente avançado ou metastizado.

Nos doentes em que a mutação Rearranjo durante a Transfecção (RET) não é conhecida ou é negativa, deve ser tido em consideração, antes da decisão sobre o tratamento individual, a possiblidade dum benefício inferior (ver informação importante nas secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e vigiado por um médico com experiência no tratamento do CMT e na utilização de medicamentos antineoplásicos e experiência na avaliação de electrocardiogramas (ECG).

Apenas é permitida uma embalagem por prescrição. Para uma nova embalagem é necessária nova prescrição.

Posologia
A dose recomendada é 300 mg uma vez por dia, tomada com ou sem alimentos, aproximadamente à mesma hora em cada dia.

Se uma dose não for tomada, esta deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Se faltar menos de 12 horas para a próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar (duas doses em simultâneo) para compensarem uma dose que se esqueceram de tomar.

Os doentes tratados com Caprelsa devem receber um cartão de advertência para o doente e ser informados acerca dos riscos associados a Caprelsa (ver também folheto informativo).

Duração
Vandetanib pode ser administrado até que os doentes com CMT deixem de beneficiar do tratamento.

Ajustes de dose
O intervalo QTc deve ser cuidadosamente avaliado antes do início do tratamento. Em caso de toxicidade grau 3 ou mais elevada na terminologia comum para acontecimentos adversos (CTCAE) ou

prolongamento do intervalo QTc no ECG, a dose de vandetanib deverá ser pelo menos temporariamente interrompida e retomada numa dose reduzida quando a toxicidade estiver resolvida ou classificada em grau 1 CTCAE (ver secção 4.4). A dose diária de 300 mg pode ser reduzida para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), e se necessário para 100 mg. O doente deve ser apropriadamente monitorizado. Devido à semi-vida de 19 dias, as reacções adversas incluindo prolongamento do intervalo QTc, podem não ser resolvidas rapidamente (ver secção 4.4).

Populações especiais
População pediátrica
A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas. Assim sendo, vandetanib não é indicado para utilização em doentes pediátricos.

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste posológico na dose inicial em doentes idosos. Os dados clínicos com vandetanib em doentes com CMT e idade acima dos 75 são limitados.

Compromisso renal
Um estudo farmacocinético mostrou que, em voluntários com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, a exposição ao vandetanib após uma dose única, aumentou até 1,5; 1,6 e 2 vezes nos doentes que no início apresentavam compromisso renal ligeiro, moderado (depuração da creatinina ≥ 30 até < 50 ml/min) e grave (depuração da creatinina inferior 30 ml/min), respectivamente (ver secção 5.2). Os dados clínicos sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro. Existem dados limitados com 300 mg em doentes com compromisso renal moderado: foi necessário reduzir a dose para 200 mg em 5 de 6 doentes. A dose inicial pode ser reduzida para 200 mg em doentes com compromisso renal moderado; contudo a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas com 200 mg (ver secção 4.4). Vandetanib não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal grave dado que os dados são limitados em doentes com compromisso renal grave, e a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

Afecção hepática
Não se recomenda a utilização de vandetanib em doentes com afecção hepática (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal), uma vez que os dados são limitados em doentes com afecção hepática e a segurança e eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Os dados farmacocinéticos em voluntários sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira, moderada ou grave (ver secção 5.2).

Modo de administração
Para doentes com dificuldade em engolir, os comprimidos de vandetanib podem ser dispersos em meio copo de água não gaseificada. Não devem ser utilizados quaisquer outros líquidos para este efeito. O comprimido é colocado na água, sem ser esmagado, misturado até dispersão completa (aproximadamente 10 minutos), e a suspensão resultante ingerida de imediato. Quaisquer resíduos no copo devem ser misturados com meio copo de água e ingeridos. O líquido também pode ser administrado por sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Síndrome do segmento QTc longo congénito.
- Doentes com intervalo QTc acima dos 480 ms.
- Utilização concomitante de vandetanib com os seguintes medicamentos, conhecidos por também prolongarem o intervalo QTc e/ou induzirem *Torsades de pointes*: Arsénico, cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacina e antiarrítmicos da Classe IA e III (ver secção 4.5).
- Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Considerando os riscos associados, é importante limitar o tratamento com vandetanib a doentes que realmente necessitam deste tratamento, isto é, com um curso sintomático e agressivo da doença. Nem a doença sintomática nem a doença progressiva por si sós, são suficientes para justificar a necessidade de tratamento com vandetanib. A taxa de variação dos níveis dos biomarcadores como a calcitonina (CTN) e/ou o antigénio carcinoembriogénico (CEA), bem como a taxa de variação do volume do tumor durante o período de vigilância activa, podem ajudar a identificar não só os doentes que necessitam do tratamento mas também o momento óptimo para iniciar o tratamento com vandetanib.

Prolongamento QTc e *Torsades de Pointes*

Numa dose de 300 mg, vandetanib está associado a um prolongamento do intervalo QTc substancial e dependente da concentração (média 28 ms, mediana 35 ms). Os primeiros prolongamentos do intervalo QT ocorrem geralmente nos primeiros 3 meses de tratamento, mas continuam a ocorrer após este período. O tempo de semi-vida do vandetanib (19 dias) torna este prolongamento do intervalo QTc particularmente problemático (ver secção 4.8). Num estudo de fase III, com dose de 300 mg por dia em CMT, foi observado no ECG prolongamento do intervalo QTc acima dos 500 ms em 11% dos doentes. O prolongamento QTc no ECG parece ser dependente da dose. Foram notificados casos pouco frequentes de *Torsades de pointes* e taquicardia ventricular em doentes a tomar diariamente 300 mg de vandetanib. O risco de *Torsades* pode ser aumentado em doentes com desequilíbrio electrolítico (ver secção 4.8).

O tratamento com vandetanib não pode ser iniciado em doentes cujo intervalo QTc no ECG é superior a 480 ms. Vandetanib não deve ser administrado a doentes com história clínica de *Torsades de pointes*, a não ser que todos os factores de risco que contribuíram para *Torsades* tenham sido corrigidos. Vandetanib não foi estudado em doentes com arritmias ventriculares ou enfarte do miocárdio recente.

Deve ser realizado um ECG, e determinados os níveis séricos de potássio, cálcio e magnésio e a hormona estimuladora da tiróide (TSH) no início do tratamento, às 1, 3, 6 e 12 semanas após início do tratamento e posteriormente a cada 3 meses até um ano de tratamento. Este calendário deve aplicar-se ao período após a redução da dose devido ao prolongamento QTc e após interrupção da dose por mais de duas semanas. ECGs e análises ao sangue devem ser obtidos conforme indicação clínica durante este período e posteriormente. Deve continuar a fazer-se a monitorização frequente do intervalo QTc no ECG.

O potássio sérico, o magnésio sérico e o cálcio sérico devem ser mantidos dentro do intervalo normal para reduzir o risco de ECG com prolongamento QTc. Monitorização adicional do QTc, electrólitos e função renal são especialmente necessários nos casos de diarreia, agravamento da diarreia/desidratação, desequilíbrio electrolítico e/ou compromisso da função renal. Se QTc aumentar acentuadamente mas ficar abaixo de 500 ms, deve ser procurado aconselhamento do cardiologista.

A administração de vandetanib com substâncias conhecidas por prolongarem o intervalo QTc é contra-indicada ou não recomendada (ver secções 4.3 e 4.5).

Não é recomendado o uso concomitante de vandetanib com ondansetrom (ver secção 4.5).

Os doentes que desenvolvem isoladamente um valor do intervalo QTc ≥ 500 ms devem suspender a toma de vandetanib. O tratamento com vandetanib pode ser retomado numa dose reduzida após confirmação do retorno ao estado pré-tratamento do intervalo QTc e de ter sido efectuada correcção do possível desequilíbrio electrolítico.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível, PRES (síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível-RPLS)

A PRES é uma síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticada por ressonância magnética (MRI) do cérebro, foi observada pouco frequentemente com o tratamento com vandetanib, em combinação com quimioterapia. A PRES foi também observada em doentes a receber vandetanib em monoterapia. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer doente que apresente convulsões,

cefaleias, perturbações visuais, confusão ou função mental alterada. Deve ser realizada MRI do cérebro em qualquer doente que apresente convulsões, confusão ou função mental alterada.

Rearranjo durante transfecção (RET)
Doentes sem a mutação RET podem ter um benefício inferior no tratamento com vandetanib e a relação benefício/risco para este grupo de doentes pode igualmente diferir do grupo com mutação RET. Para os doentes cujo estado da mutação possa ser negativo, um possível benefício inferior deve ser tido em consideração antes de tomada a decisão sobre o tratamento individual e a utilização de vandetanib deve ser cuidadosamente ponderada dados os riscos associados ao tratamento. Portanto recomenda-se o teste à mutação RET. Aquando da definição do estado da mutação RET, devem ser recolhidas amostras de tecido, se possível no momento do início do tratamento em vez de no momento do seu diagnóstico (ver secções 4.1 e 5.1).

Reacções cutâneas
Foram observadas erupções cutâneas e outras reacções cutâneas (incluindo reacções de fotossensibilidade e síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar) em doentes tratados com vandetanib. As reacções cutâneas ligeiras a moderadas podem ser controladas com tratamento sintomático, ou com a redução da dose ou suspensão do tratamento. Reacções cutâneas mais graves (como a síndrome de Stevens-Johnson) podem necessitar de glucocorticóides sistémicos e descontinuação definitiva de vandetanib.

Recomenda-se precaução com a exposição solar, devendo ser utilizada roupa protectora e/ou creme protector solar devido ao potencial risco de reacções de fotossensibilidade associadas ao tratamento com vandetanib.

Diarreia
A diarreia é um sintoma relacionado com a doença e igualmente um efeito secundário conhecido do vandetanib. Recomenda-se o uso de antidiarreicos convencionais para o tratamento da diarreia. QTc e electrólitos séricos devem ser monitorizados frequentemente. Em caso de aparecimento de diarreia grave (grau 3-4 CTCAE), vandetanib deve ser suspenso até à melhoria da diarreia. Após a melhoria, o tratamento pode ser retomado numa dose reduzida (ver secções 4.2 e 4.8).

Hemorragia
Recomenda-se precaução quando se administra vandetanib em doentes com metástases cerebrais, dado que foram notificados casos de hemorragia intracraniana.

Insuficiência cardíaca
Foi observada insuficiência cardíaca em doentes tratados com vandetanib. Descontinuação temporária ou permanente da terapêutica pode ser necessária em doentes com insuficiência cardíaca. Pode não ser reversível após interrupção do vandetanib. Em alguns casos pode ser fatal.

Hipertensão
Foi observada hipertensão, incluindo crise hipertensiva, em doentes tratados com vandetanib. Os doentes devem ser monitorizados para a hipertensão e controlados de modo apropriado. Se a pressão arterial elevada não puder ser controlada com tratamento médico, vandetanib não deve ser reiniciado até que a pressão arterial esteja clinicamente controlada. Pode ser necessária redução da dose (ver secção 4.8).

Doentes com compromisso renal
Vandetanib não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal moderado ou grave uma vez que os dados são limitados, e a segurança e eficácia não foram estabelecidas (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).

Doentes com afecção hepática
Não se recomenda a utilização de vandetanib em doentes com afecção hepática (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal), uma vez que os dados são limitados em doentes com afecção hepática e a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Os dados farmacocinéticos em

voluntários sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira, moderada ou grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Aumentos da alanina aminotransferase
Aumentos da alanina aminotransferase ocorrem frequentemente em doentes tratados com vandetanib. A maioria dos aumentos resolve-se na continuação do tratamento, e outros geralmente resolvem-se após 1-2 semanas de interrupção da terapêutica. Recomenda-se a monitorização periódica da alanina aminotransferase.

Doença pulmonar intersticial
Foram observados casos de doença pulmonar intersticial (ILD) em doentes tratados com vandetanib, e alguns casos foram fatais. Se um doente apresenta agravamento dos sintomas respiratórios como dispneia, tosse e febre, o tratamento com vandetanib deve ser interrompido e deve-se proceder de imediato à observação clínica. Caso se confirme ILD, vandetanib deve ser descontinuado definitivamente e o doente tratado de forma apropriada.

Indutores CYP3A4
O uso concomitante de vandetanib com indutores potentes do CYP3A4 (como a rifampicina, erva de S. João, carbamazepina, fenobarbital) deve ser evitado (ver secção 4.5).

CTN inferior a 500 pg/ml
O benefício de vandetanib em doentes com CTN inferior a 500 pg/ml não foi determinado, pelo que a utilização em doentes com CTN < 500 pg/ml deve ser cuidadosamente considerada, devido aos riscos associados ao tratamento com vandetanib.

Cartão de Advertência para o Doente
Todos os prescritores de Caprelsa têm que estar familiarizados com o Manual de Utilização e Informação aos Médicos. Os profissionais de saúde têm que discutir com os doentes os riscos da terapia com Caprelsa e dar ao doente o seu Cartão de Advertência com cada prescrição.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Interacções farmacocinéticas

Efeitos do vandetanib sobre outros medicamentos
Dados *in vitro* sugerem que vandetanib é um indutor moderado do CYP3A4. Assim, dado que não foram realizados estudos de interacção, recomenda-se precaução na utilização de vandetanib em combinação com substratos CYP3A4, especialmente estroprogestativos, imunossupressores como a ciclosporina ou tacrolimos, ou agentes antineoplásicos como o docetaxel e bortezomib.

Vandetanib é um inibidor fraco da bomba de efluxo glicoproteína-P (P-gp). A administração concomitante de vandetanib e medicamentos excretados pela P-gp, como dabigatrano ou a digoxina pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos. Se necessário, doentes a receber dabigatrano ou digoxina e vandetanib podem necessitar de aumentar a vigilância clínica e biológica e ajustes de dose apropriados.

Vandetanib é um inibidor do transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). Assim, vandetanib pode ter o potencial de diminuir a eliminação de medicamentos conhecidos por serem eliminados pelo OCT2 e aumentar a exposição dos doentes a estes medicamentos. A metformina é um substrato do OCT2 e os doentes que recebem vandetanib e metformina (ou outro substrato do OCT2) podem necessitar uma monitorização cuidadosa, e um possível ajuste de dose da metformina.

O efeito dos inibidores da bomba de protões na absorção gastrointestinal de vandetanib não foi determinado. Vandetanib demonstrou solubilidade dependente do pH; pelo que a administração concomitante de vandetanib com inibidores da bomba de protões pode reduzir a exposição ao vandetanib. Assim, não se recomenda o uso concomitante com estas classes terapêuticas.

Efeitos de outros medicamentos no vandetanib
Num ensaio clínico em voluntários saudáveis, a administração concomitante de vandetanib (em dose única de 300 mg) com itraconazol (doses repetidas de 200 mg, uma vez dia), um potente inibidor do CYP3A4, aumenta a exposição plasmática do vandetanib em 9%. Dado que a dose do itraconazol estava abaixo da dose mínima recomendada para inibição do CYP3A4, (i.e. 400 mg dia) devem ser tomadas precauções quando o itraconazol e outro potente inibidor do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, ritonavir e claritromicina) são combinados com vandetanib.

Num ensaio clínico, em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a exposição a vandetanib foi reduzida em 40% quando administrado simultaneamente com a rifampicina, um potente indutor do CYP3A4. A administração de vandetanib com rifampicina ou outros indutores potentes do CYP3A4 (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, erva de S. João) deve ser evitada (ver secção 4.4).

Interacções farmacodinâmicas

A excreção biliar de vandetanib não alterado é uma das vias de excreção do vandetanib. Vandetanib não é um substrato da proteína associada a multiresistência do tipo 2 (MRP2), glicoproteína-P (Pgp) ou proteína de resistência do cancro da mama (BCRP).

Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc
Foi demonstrado que vandetanib prolonga o intervalo QTc do ECG; foram notificados casos pouco frequentes de *Torsades de pointes*. Portanto o uso concomitante de vandetanib com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc e/ou induzirem *Torsades de pointes* é contra-indicado ou não é recomendado e depende da existência de terapêuticas alternativas.

- Combinações contra-indicadas (ver secção 4.3): Cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacina, arsénico, antiarrítmicos de Classe IA e III
- Combinações não recomendadas: Metadona, haloperidol, amissulprida, cloropromazina, sulpirida, zuclopentixol, halofantrina, pentamidina e lumefantrina.

Se não existir terapêutica alternativa apropriada, combinações não recomendadas com vandetanib podem ser feitas com monitorização adicional do intervalo QTc do ECG, avaliação electrolítica e controlo redobrado no início ou agravamento de diarreia.

Os resultados de um estudo de interacção farmacodinâmica e farmacocinética indicam que a administração concomitante com ondansetrom em voluntários saudáveis parece ter pouco efeito na farmacocinética do vandetanib, mas tem um pequeno efeito aditivo de aproximadamente 10 ms, no prolongamento do intervalo QTc. Assim, não se recomenda a administração concomitante de vandetanib com ondansetrom. Se ondansetrom é administrado com vandetanib, é necessário monitorização cuidadosa dos electrólitos séricos e ECGs e uma gestão agressiva de quaisquer anormalidades.

Antagonistas da vitamina K

Devido ao elevado risco trombótico em doentes com cancro, é frequente o uso de anticoagulantes. Considerando a elevada variabilidade intra-individual de resposta ao anticoagulante, e a possibilidade de interacção entre os antagonistas da vitamina K e a quimioterapia, recomenda-se um aumento da frequência de monitorização do INR (Razão Normalizada Internacional), se for decidido tratar o doente com antagonistas da vitamina K.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, até quatro meses após a última dose.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de vandetanib em mulheres grávidas. Como é esperado da sua actividade farmacológica, vandetanib mostrou efeitos significativos em todos os estádios da reprodução feminina em ratos (ver secção 5.3).

Se vandetanib for utilizado durante a gravidez, ou se a doente ficar grávida no decorrer do tratamento com vandetanib, a grávida deve ser informada sobre as anomalias fetais potenciais ou interrupção da gravidez. O tratamento apenas deve ser continuado em mulheres grávidas se o benefício potencial para a mãe superar o risco para o feto.

Amamentação
Não existem dados sobre a utilização de vandetanib em mulheres que amamentam. Vandetanib e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite materno em ratos e foi detectado no plasma das crias após administração a fêmeas lactantes do rato (ver secção 5.3).

A amamentação é contra-indicada durante o tratamento com vandetanib.

Fertilidade
Nos ratos, vandetanib não teve efeito na fertilidade dos machos mas comprometeu a fertilidade das fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de vandetanib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, durante o tratamento com vandetanib foram notificadas fadiga e visão turva e os doentes que apresentam estes sintomas devem tomar precaução na condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo global das reacções adversas medicamentosas
As reacções adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas foram diarreia, erupção cutânea, náusea, hipertensão e cefaleia.

Reacções adversas medicamentosas durante os ensaios clínicos
As seguintes reacções adversas foram identificadas em estudos clínicos em doentes a receber vandetanib para tratamento do CMT. A sua frequência é apresentada na Tabela 1, reacções adversas medicamentosas utilizando o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS III), e listadas segundo a Classe de Sistemas de Órgãos (SOC) da base de dados MedDRA, ao nível dos termos preferenciais e depois pela classificação de frequência. As frequências de ocorrência dos efeitos indesejáveis são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Esta secção inclui apenas dados provenientes de estudos concluídos em que a exposição dos doentes é conhecida.

Tabela 1 Reacções adversas medicamentosas e classes de sistemas de órgãos

Classes de Sistemas de Órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**
Infecções e infestações	Nasofaringite, bronquite, infecções das vias respiratórias superiores, infecções das vias urinárias	Pneumonia, sépsis, gripe, cistite, sinusite, laringite, foliculite, furúnculo, infecção fúngica, pielonefrite	Apendicite, infecção por estafilococo, diverticulite, celulite, abcesso da parede abdominal
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído, hipocalcemia	Hipocaliemia, hipercalcemia, hiperglicemia, desidratação,	Malnutrição

		hiponatremia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insonia, depressão	Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, parestesia, disestesia, tontura	Tremor, letargia, perda de consciência, perturbações do equilíbrio, disgeusia	Convulsões, clonus, edema cerebral
Afecções oculares	Visão turva, alteração estrutural da córnea (incluindo depósitos e opacidade na córnea)	Insuficiência visual, halo visual, fotopsia, glaucoma, conjuntivite, olho seco, queratopatia,	Cataratas, perturbações da acomodação
Cardiopatias	Intervalo QTc prolongado no ECG (*) (**)		Insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, perturbações de frequência e do ritmo, afecções da condução cardíaca, arritmia ventricular e paragem cardíaca
Vasculopatias	Hipertensão	Crise hipertensiva, doença cerebrovascular isquémica	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxe, hemoptise, pneumonite	Insuficiência respiratória, pneumonia por aspiração
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia, náusea, vómito, dispepsia	Colite, boca seca, estomatite, disfagia, obstipação, gastrite, hemorragia gastrointestinal	Pancreatite, peritonite, íleo, perfuração intestinal, incontinência fecal
Afecções hepatobiliares		Litíase biliar	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reacção de fotossensibilidade, erupção cutânea e outras reacções da pele (incluindo acne, xerose cutânea, dermatite, prurido), afecções das unhas	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia	Dermatite bulhosa
Doenças renais e urinárias	Proteinúria, nefrolitíase	Disúria, hematúria, insuficiência renal, polaquiúria, urgência urinária	Cromatúria, anúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga, dor, edema	Pirexia	Dificuldade de cicatrização
Exames completmentares de diagnóstico	Intervalo QTc prolongado no ECG	Aumento da ALT e da AST séricas, peso diminuído, aumento da creatinina sérica	Concentrações de hemoglobina e amilase sérica aumentadas

* 13,4% de doentes a tomar vandetanib tiveram QTc (Bazett's) ≥ 500 ms em comparação com 1,0% dos doentes em placebo. Prolongamento do intervalo QTc foi > 20 ms em 91% dos doentes, > 60 ms em 35% e > 100 ms em 1,7%. Oito por cento dos doentes tiveram redução da dose devido a prolongamento QTc

** inclui duas mortes em doentes com QTc > 550 ms (uma devido a sépsis e a outra a insuficiência cardíaca)

Acontecimentos como *Torsades de pointes*, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, doença pulmonar intersticial (algumas vezes fatal) e PRES (RPLS) ocorreram em doentes tratados com vandetanib em monoterapia. É esperado que estas sejam reacções adversas pouco frequentes em doentes tratados com vandetanib para o CMT.

Acontecimentos oculares como visão turva são frequentes em doentes que receberam vandetanib para o CMT. Em doentes tratados, os exames de rotina com lâmpada de fenda revelaram opacidades na córnea (queratopatias em vórtice); no entanto os exames com lâmpada de fenda não são requisitados em doentes a receber vandetanib.

Em várias durações de exposição, os valores médios da hemoglobina em doentes tratados com vandetanib aumentaram 0,5-1,5 g/dl em comparação com o valor basal.

4.9 Sobredosagem

Não existe um tratamento específico em caso sobredosagem com vandetanib e os possíveis sintomas de sobredosagem não se encontram estabelecidos. Um aumento da frequência e gravidade de algumas reacções adversas, como erupção cutânea, diarreia e hipertensão foi observado com doses repetidas a partir de, e acima de, 300 mg em estudos com voluntários saudáveis e com doentes. Adicionalmente, deve considerar-se a possibilidade de prolongamento QTc e de *Torsades de pointes*.

As reacções adversas associadas à sobredosagem devem ser tratadas sintomaticamente; em particular, a diarreia grave deve ser apropriadamente controlada. Em caso de sobredosagem, devem ser suspensas todas as administrações e devem ser tomadas medidas adequadas para assegurar que não ocorrem acontecimentos adversos, isto é, ECG realizado no prazo de 24 horas para determinar o prolongamento do intervalo QTc. As reacções adversas associadas à sobredosagem podem ser prolongadas devido ao elevado tempo de semi-vida de vandetanib (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01XE12

Mecanismo de Acção
Vandetanib é um potente inibidor do receptor para o factor de crescimento endotelial vascular tipo 2 (VEGFR-2, também conhecido como receptor que contém o domínio da quinase [KDR]), receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) e tirosina quinases RET. Vandetanib é também um inibidor sub-micromolar do receptor tirosina quinase endotelial vascular tipo 3.

Vandetanib inibe a migração de células endoteliais estimuladas pelo VEGF, a proliferação, sobrevivência e a formação de novos vasos em modelos de angiogénese *in vitro*. Adicionalmente, vandetanib inibe o factor de crescimento epidérmico (EGF) estimulador do receptor tirosina quinase em células tumorais e células endoteliais. Vandetanib inibe a proliferação celular e sobrevivência celular *in vitro* dependente do EGFR. Vandetanib também inibe ambas as formas activas do RET, as de tipo selvagem e as maioritariamente mutadas e inibe significativamente a proliferação das linhas celulares do CMT *in vitro*.

In vivo a administração de vandetanib reduziu a angiogénese induzida pelas células tumorais, a permeabilidade dos vasos tumorais, a densidade dos microvasos tumorais, e inibiu o crescimento tumoral numa variedade de modelos com enxertos tumorais humanos em ratos atímicos. Vandetanib também inibiu o crescimento, *in vivo,* de tumores a partir de enxertos do CMT.

Não é conhecido em detalhe o mecanismo de acção do vandetanib no CMT localmente avançado ou metastático.

<u>Dados clínicos do CMT</u>
Um estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação (Estudo 58) foi realizado para demonstrar a segurança e a eficácia de vandetanib 300 mg *versus* placebo. O estudo incluiu 331 doentes com CMT irressecável, localmente avançado ou metastizado. Apenas foram aleatorizados doentes com CTN ≥ 500 pg/mL (unidades convencionais) ou ≥ 146,3pmol/L (sistema internacional de unidades). Dos doentes aleatorizados no estudo, 10 doentes em vandetanib e 4 em placebo (4% do total doentes), tinham avaliação do *Performance Status* da Organização Mundial de Saúde (WHO PS) ≥ 2 e 28 (12,1%) doentes em vandetanib e 10 (10,1%) em placebo tinham compromisso cardíaco. Compromisso cardíaco foi definido como doentes com anormalidade cardiovascular prévia.

O objectivo primário do estudo foi demonstrar uma melhoria na sobrevivência livre de progressão (PFS) com vandetanib em comparação ao placebo. Os objectivos secundários foram a avaliação da taxa de resposta objectiva global (ORR), taxa de controlo da doença (DCR) definida como resposta parcial (PR) ou resposta completa (CR) ou doença estável (SD) durante pelo menos 24 semanas, duração da resposta (DOR), tempo até agravamento da dor baseado no pior item de dor no Inventário Breve da Dor (BPI), e sobrevivência global (OS). Os objectivos primários PFS, ORR e DCR basearam-se numa revisão centralizada, independente e em ocultação dos dados imagiológicos. A resposta bioquímica ao vandetanib em comparação com placebo medida pela CTN e o CEA foram também objectivos secundários.

Os doentes foram tratados com vandetanib ou placebo até atingirem progressão objectiva da doença. Após progressão objectiva da doença baseada na avaliação do investigador, os doentes foram descontinuados do estudo em dupla ocultação e dada a opção de receberem vandetanib em regime aberto. Vinte e oito dos 231 doentes (12,1%) em vandetanib e 3 dos 99 (3,0%) em placebo descontinuaram o tratamento devido a acontecimento adverso. Catorze dos 28 doentes (50%) que pararam vandetanib devido a acontecimento adverso descontinuaram sem redução da dose. Cinco dos 6 doentes (83%) com insuficiência renal moderada que foram tratados com vandetanib tiveram redução da dose para 200 mg devido à reacção adversa; 1 doente necessitou redução adicional para 100 mg.

O resultado da primeira análise da PFS evidenciou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS nos doentes aleatorizados para o vandetanib em comparação com o placebo (Probabilidade de risco (HR)=0,46; Intervalo de confiança 95% (IC)=0,31-0,69; p=0,0001).

A mediana de PFS para os doentes aleatorizados para vandetanib não foi atingida; contudo, baseado na modelação estatística dos dados observada até ao percentil 43, a mediana de PFS prevista é de 30,5 meses com intervalo de confiança para 95% de 25,5 a 36,5 meses. A mediana de PFS para os doentes aleatorizados para placebo foi de 19,3 meses. Aos 12 meses, a proporção de doentes vivos e livres de progressão foi de 192 (83%) para os doentes aleatorizados para vandetanib e 63 (63%) para os doentes aleatorizados em placebo. No braço de vandetanib, um total de 73 (32%) doentes progrediram; 64 (28%) por progressão segundo os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) e 9 (4%) por morte na ausência de progressão. Os restantes 158 doentes (68%) foram avaliados na análise de PFS. No braço de placebo, um total de 51 (51%) dos doentes progrediu; 46 (46%) por progressão segundo RECIST e 5 (5%) por morte na ausência de progressão. Os restantes 49 doentes (49%) foram avaliados na análise de PFS.

Fig 1. Curvas de Kaplan Meier para PFS

meses	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

____ vandetanib 300 mg, ----- placebo, eixo-y=PFS, eixo-x=tempo em meses, n-vandetanib=número de doentes em risco-vandetanib, n-placebo=número de doentes em risco-placebo

HR=0,46, IC 95% (0,31-0,69), p=0,0001

PFS	N	Mediana de PFS	HR	IC 95%	valor de p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Não atingido (previsto 30,5 meses)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 meses			

Aquando da primeira análise de PFS, 48 (15%) dos doentes tinha morrido, e não havia diferença significativa na sobrevivência global entre grupos (HR=0,89; IC 99,98%=0,28-2,85; p=0,712). No momento desta análise, 32 doentes (14%) no braço vandetanib e 16 doentes (16%) no braço placebo tinham morrido.

A maioria (95% dos doentes) tinha doença metastática. Catorze doentes tratados com vandetanib, e 3 com placebo tinham apenas doença localmente avançada irressecável. A experiência clínica com vandetanib em doentes com doença localmente avançada irressecável e sem metástases é limitada.

Foram observadas vantagens estatisticamente significativas para vandetanib nos objectivos secundários de taxa de resposta, taxa de controlo da doença e resposta bioquímica.

Tabela 2 Resumo de outros dados de eficácia do estudo 58

ORR[a]	**N**	**Taxa de resposta**	**OR**[b]	**IC 95%**	**Valor de p**
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13%			
DCR[a]	**N**	**Taxa de resposta**	**OR**[b]	**IC 95%**	**Valor de p**
Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001

	N	Taxa de resposta	OR	IC 95%	Valor de p
Placebo	71/100	71%			
RESPOSTA CTN	**N**	**Taxa de resposta**	**OR[b]**	**IC 95%**	**Valor de p**
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
RESPOSTA CEA	**N**	**Taxa de resposta**	**OR[b]**	**IC 95%**	**Valor de p**
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			

a Taxa de Resposta Global = respostas completas + parciais. Taxa de controlo da doença=taxa resposta + doença estável às 24 semanas. Análise intenção de tratar (ITT) inclui doentes que receberam vandetanib, em regime aberto, antes da progressão de acordo com o registo central.

b OR= “Odds Ratio”. Um valor > 1 é favorável a vandetanib. A análise foi realizada utilizando um modelo de regressão logística com o tratamento como o único factor.

N=Número de acontecimentos/número de doentes aleatorizados;

Foram observadas vantagens estatisticamente significativas para vandetanib nos objectivos secundários de tempo até agravamento da dor (derivado de uma variável composta usando o item mais grave na classificação da dor no BPI e a informação pelo doente de utilização de analgésicos opiácios) (vandetanib 49%, placebo 57%, HR=0,61, IC 97,5% = 0,43-0,87, p < 0,006: 8 vs.3 meses). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos objectivos exploratórios relativos à diarreia (notificados como frequência de defecação).

Estado da mutação RET no Estudo 58

No estudo 58, o teste da mutação RET foi realizado pelo Sistema de Amplificação Refractária de Mutação (ARMS), baseado na reacção em cadeia da polimerase (PCR), para a mutação M918T, e sequenciação directa do ADN para mutações nos exões 10, 11, 13, 14, 15 e 16 (locais da mutação do M918T) em todos os doentes esporádicos em que o ADN estivesse disponível (297/298).

Contudo, o teste ao estado do RET não foi efectuado numa grande proporção de doentes (essencialmente porque não estavam disponíveis os resultados da sequenciação directa do ADN) e a taxa de resposta foi um pouco inferior nos doentes com estado da mutação RET desconhecido em comparação com o estado da mutação RET positiva: 51,8% vs. 35,9% respectivamente. Na comparação em ocultação de vandetanib vs. placebo, apenas 2 doentes conhecidos por serem RET negativos em todos os 6 exões receberam vandetanib e nenhum apresentou resposta.

Foi realizada uma análise *post-hoc* do sub-grupo com mutação RET negativa baseada na ausência da mutação M918T do estudo principal 58. Considerou-se que um doente tinha mutação RET se estava presente uma mutação do M918T pela análise ARMS, ou se estava presente a mutação RET em quaisquer exões sequenciados no tumor. Actualmente 79 doentes foram identificados pela ausência da mutação M918T e não foi identificada mutação RET em qualquer um dos 6 exões testados mas em 71 desses doentes a sequenciação dos 6 exões foi incompleta. A mutação M918T é a mais frequentemente observada em doentes com CMT esporádico; contudo não se pode excluir que alguns doentes com mutação RET negativa para o M918T possam ser positivos para a mutação noutros exões.

Resultados segundo o estado do RET (definição positiva, desconhecida e mutação negativa do RET M918T) são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resumo dos resultados de eficácia num segmento de doentes de acordo com o estado da mutação RET

	Doentes com mutação RET conhecida (n=187)	Doentes sem mutação M918T ou outras mutações não testadas

		ou negativas (n=79)*
Taxa de resposta objectiva (braço vandetanib)	52%	35%
Objectivo PFS eficácia HR intervalo de confiança (95%)	0,45 (0,26; 0,78)	0,57 (0,29; 1,13)

*O estado da mutação RET foi obtido na maioria dos doentes no momento do diagnóstico e pode ter alterado desde então.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vandetanib em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no carcinoma medular da tiróide hereditário, ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Foi concedida a este medicamento uma "Autorização de introdução no Mercado condicionada". Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) procederá, anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e se necessário, à actualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção
Após administração oral de vandetanib a absorção é lenta com o pico de concentração plasmática tipicamente alcançado numa média de 6 horas, intervalo 4-10 horas após administração. Vandetanib acumula-se aproximadamente 8 vezes mais com múltiplas dosagens atingindo o estado estacionário a partir de aproximadamente 2 meses.

Distribuição
Vandetanib liga-se à albumina sérica humana e à alfa-1 glicoproteína ácida, sendo a ligação às proteínas *in vitro* de aproximadamente 90%. Em amostras de plasma *ex vivo* de doentes com cancro colo-rectal com uma exposição no estado estacionário após doses de 300 mg uma vez por dia, a percentagem média de ligação às proteínas foi de 93,7% (intervalo de 92,2 a 95,7%). A farmacocinética de vandetanib, na dose de 300 mg em doentes com CMT é caracterizada por um volume de distribuição de aproximadamente 7450 l.

Biotransformação
Após a administração oral de vandetanib-^{14}C, vandetanib inalterado e os metabolitos N-óxido vandetanib e N-desmetil vandetanib foram detectados no plasma, urina e fezes. Um conjugado glucorónico foi observado como metabolito menor apenas na excreção. O N-desmetil-vandetanib é produzido primariamente pelo CYP3A4, e o vandetanib-N-óxido por enzimas flavina monooxigenases (FMO1 e FMO3). N-desmetil-vandetanib e vandetanib-N-óxido circulam em concentrações de aproximadamente 11% e 1,4% das de vandetanib.

Eliminação
A farmacocinética de vandetanib na dose de 300 mg em doentes com CMT é caracterizada por uma depuração de aproximadamente 13,2 l/h, e semi-vida plasmática de aproximadamente 19 dias. Num período de colheita de 21 dias após uma administração única de vandetanib-^{14}C, este foi recuperado em aproximadamente 69%, dos quais 44% nas fezes e 25% na urina. A excreção da dose foi lenta, e é esperada uma excreção adicional para além do dia 21 com base na semi-vida plasmática.

Populações especiais
Compromisso renal

Um estudo farmacocinético de dose única sugere que, em voluntários com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, a exposição a vandetanib é ligeiramente aumentada (até 1,5; 1,6 e 2 vezes, respectivamente) em comparação com indivíduos com função renal normal (ver secções 4.2, 4.4 e 5).

Afecção hepática
Um estudo farmacocinético de dose única sugere que em voluntários com afecção hepática, a exposição a vandetanib não é afectada. A experiência é limitada em doentes com afecção hepática (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal) (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeito dos alimentos
A exposição ao vandetanib não é afectada pelos alimentos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Vandetanib não demonstrou potencial mutagénico ou clastogénico.

Em estudos de toxicidade por dose repetida até 9 meses de duração, os efeitos observados incluiram emese, perda de peso corporal e diarreia em cães e displasia fiseal em cães e ratos jovens, com cartilagens epifisárias não encerradas. Nos ratos, foram observados efeitos nos dentes, rins e pele. Estes resultados, que ocorreram em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, foram em grande medida reversíveis no período de 4 semanas após suspensão da administração e atribuídos à inibição do receptor do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR) ou EGFR.

Os efeitos observados em outros estudos incluíram a inibição do gene humano corrente relacionado com o gene "ether-a-go-go" (hERG) e o prolongamento do intervalo QTc em cães. Foi observada elevação da pressão arterial sistólica e diastólica em ratos e cães. Nos ratinhos, vandetanib revelou retardar mas não impedir a cicatrização de feridas. Vandetanib também revelou evidência de potencial fototóxico num teste de citotoxicidade *in vitro*. Num modelo animal de cicatrização de feridas, ratinhos a receber vandetanib apresentaram uma resistência à rotura da pele reduzida em comparação com o grupo de controlo. Isto sugere que vandetanib atrasa mas não impede a cicatrização de feridas. O intervalo apropriado entre a descontinuação de vandetanib e a subsequente cirurgia electiva, requerido para evitar os riscos de cicatrização comprometida não foi determinado. Em estudos clínicos, um pequeno número de doentes foi submetido a cirurgia durante o tratamento com vandetanib e não foram notificadas quaisquer complicações no processo de cicatrização.

Toxicidade reprodutiva
Vandetanib não produziu qualquer efeito na fertilidade de ratos machos. Num estudo da fertilidade feminina, registou-se uma tendência para um aumento da irregularidade do ciclo ovulatório, uma ligeira redução da incidência de gravidez e um aumento na perda de implantação. Num estudo de toxicidade por dose repetida realizado em ratos, registou-se uma diminuição no número de corpos lúteos nos ovários dos ratos que receberam vandetanib durante 1 mês.

Em ratos, a toxicidade embriofetal foi evidenciada por perda fetal, atraso no desenvolvimento fetal, anomalias nos vasos cardíacos e ossificação precoce de alguns ossos do crânio. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, com doses que produziram toxicidade materna durante a gestação e/ou lactação, vandetanib aumentou as perdas pré-natais e reduziu o crescimento pós-natal das crias. Vandetanib foi excretado no leite materno dos ratos e foi detectado no plasma de crias após administração a ratos lactentes.

Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com vandetanib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Hidrogenofosfato de cálcio dihidratado
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Povidona (K 29-32)
Estearato de magnésio

Revestimento
Hipromelose
Macrogol (300)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/Alu, selados com folha de alumínio, contendo 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 300 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 300 mg de vandetanib.

Para uma lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

(Comprimido) revestido por película

Comprimidos revestidos por película, brancos, ovais, biconvexos, com ‘Z300’ gravado numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Caprelsa é indicado para o tratamento de doentes com cancro medular da tiróide (CMT) irressecável, agressivo e sintomático, localmente avançado ou metastizado.

Nos doentes em que a mutação Rearranjo durante a Transfecção (RET) não é conhecida ou é negativa, deve ser tido em consideração, antes da decisão sobre o tratamento individual, a possiblidade dum benefício inferior (ver informação importante nas secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado e vigiado por um médico com experiência no tratamento do CMT e na utilização de medicamentos antineoplásicos e experiência na avaliação de electrocardiogramas (ECG).

Apenas é permitida uma embalagem por prescrição. Para uma nova embalagem é necessária nova prescrição.

<u>Posologia</u>
A dose recomendada é de um comprimido 300 mg uma vez por dia, tomada com ou sem alimentos, aproximadamente à mesma hora em cada dia.

Se uma dose não for tomada, esta deverá ser tomada assim que o doente se lembrar. Se faltar menos de 12 horas para a próxima dose, o doente não deve tomar a dose esquecida. Os doentes não devem tomar uma dose a dobrar (duas doses em simultâneo) para compensarem uma dose que se esqueceram de tomar.

Os doentes tratados com Caprelsa devem receber um cartão de advertência para o doente e ser informados acerca dos riscos associados a Caprelsa (ver também folheto informativo).

<u>Duração</u>
Vandetanib pode ser administrado até que os doentes com CMT deixem de beneficiar do tratamento.

<u>Ajustes de dose</u>
O intervalo QTc deve ser cuidadosamente avaliado antes do início do tratamento. Em caso de toxicidade grau 3 ou mais elevada na terminologia comum para acontecimentos adversos (CTCAE) ou

prolongamento do intervalo QTc no ECG, a dose de vandetanib deverá ser pelo menos temporariamente interrompida e retomada numa dose reduzida quando a toxicidade estiver resolvida ou classificada em grau 1 CTCAE (ver secção 4.4). A dose diária de 300 mg pode ser reduzida para 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), e se necessário para 100 mg. O doente deve ser apropriadamente monitorizado. Devido à semi-vida de 19 dias, as reacções adversas incluindo prolongamento do intervalo QTc, podem não ser resolvidas rapidamente (ver secção 4.4).

Populações especiais
População pediátrica
A segurança e eficácia em crianças não foram estabelecidas. Assim sendo, vandetanib não é indicado para utilização em doentes pediátricos.

Idosos
Não é necessário qualquer ajuste posológico na dose inicial em doentes idosos. Os dados clínicos com vandetanib em doentes com CMT e idade acima dos 75 são limitados.

Compromisso renal
Um estudo farmacocinético mostrou que, em voluntários com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, a exposição ao vandetanib após uma dose única, aumentou até 1,5; 1,6 e 2 vezes nos doentes que no início apresentavam compromisso renal ligeiro, moderado (depuração da creatinina ≥ 30 até < 50 ml/min) e grave (depuração da creatinina inferior 30 ml/min), respectivamente (ver secção 5.2). Os dados clínicos sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro. Existem dados limitados com 300 mg em doentes com compromisso renal moderado: foi necessário reduzir a dose para 200 mg em 5 de 6 doentes. A dose inicial pode ser reduzida para 200 mg em doentes com compromisso renal moderado; contudo a segurança e a eficácia ainda não foram estabelecidas com 200 mg (ver secção 4.4). Vandetanib não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal grave dado que os dados são limitados em doentes com compromisso renal grave, e a segurança e eficácia não foram estabelecidas.

Afecção hepática
Não se recomenda a utilização de vandetanib em doentes com afecção hepática (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal), uma vez que os dados são limitados em doentes com afecção hepática e a segurança e eficácia não foram estabelecidas (ver secção 4.4).

Os dados farmacocinéticos em voluntários sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira, moderada ou grave (ver secção 5.2).

Modo de administração
Para doentes com dificuldade em engolir, os comprimidos de vandetanib podem ser dispersos em meio copo de água não gaseificada. Não devem ser utilizados quaisquer outros líquidos para este efeito. O comprimido é colocado na água, sem ser esmagado, misturado até dispersão completa (aproximadamente 10 minutos), e a suspensão resultante ingerida de imediato. Quaisquer resíduos no copo devem ser misturados com meio copo de água e ingeridos. O líquido também pode ser administrado por sonda nasogástrica ou sonda de gastrostomia.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer um dos excipientes.
- Síndrome do segmento QTc longo congénito.
- Doentes com intervalo QTc acima dos 480 ms.
- Utilização concomitante de vandetanib com os seguintes medicamentos, conhecidos por também prolongarem o intervalo QTc e/ou induzirem *Torsades de pointes*: Arsénico, cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacina e antiarrítmicos da Classe IA e III (ver secção 4.5).
- Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Considerando os riscos associados, é importante limitar o tratamento com vandetanib a doentes que realmente necessitam deste tratamento, isto é, com um curso sintomático e agressivo da doença. Nem a doença sintomática nem a doença progressiva por si sós, são suficientes para justificar a necessidade de tratamento com vandetanib. A taxa de variação dos níveis dos biomarcadores como a calcitonina (CTN) e/ou o antigénio carcinoembriogénico (CEA), bem como a taxa de variação do volume do tumor durante o período de vigilância activa, podem ajudar a identificar não só os doentes que necessitam do tratamento mas também o momento óptimo para iniciar o tratamento com vandetanib.

Prolongamento QTc e *Torsades de Pointes*

Numa dose de 300 mg, vandetanib está associado a um prolongamento do intervalo QTc substancial e dependente da concentração (média 28 ms, mediana 35 ms). Os primeiros prolongamentos do intervalo QT ocorrem geralmente nos primeiros 3 meses de tratamento, mas continuam a ocorrer após este período. O tempo de semi-vida do vandetanib (19 dias) torna este prolongamento do intervalo QTc particularmente problemático (ver secção 4.8). Num estudo de fase III, com dose de 300 mg por dia em CMT, foi observado no ECG prolongamento do intervalo QTc acima dos 500 ms em 11% dos doentes. O prolongamento QTc no ECG parece ser dependente da dose. Foram notificados casos pouco frequentes de *Torsades de pointes* e taquicardia ventricular em doentes a tomar diariamente 300 mg de vandetanib. O risco de *Torsades* pode ser aumentado em doentes com desequilíbrio electrolítico (ver secção 4.8).

O tratamento com vandetanib não pode ser iniciado em doentes cujo intervalo QTc no ECG é superior a 480 ms. Vandetanib não deve ser administrado a doentes com história clínica de *Torsades de pointes*, a não ser que todos os factores de risco que contribuíram para *Torsades* tenham sido corrigidos. Vandetanib não foi estudado em doentes com arritmias ventriculares ou enfarte do miocárdio recente.

Deve ser realizado um ECG, e determinados os níveis séricos de potássio, cálcio e magnésio e a hormona estimuladora da tiróide (TSH) no início do tratamento, às 1, 3, 6 e 12 semanas após início do tratamento e posteriormente a cada 3 meses até um ano de tratamento. Este calendário deve aplicar-se ao período após a redução da dose devido ao prolongamento QTc e após interrupção da dose por mais de duas semanas. ECGs e análises ao sangue devem ser obtidos conforme indicação clínica durante este período e posteriormente. Deve continuar a fazer-se a monitorização frequente do intervalo QTc no ECG.

O potássio sérico, o magnésio sérico e o cálcio sérico devem ser mantidos dentro do intervalo normal para reduzir o risco de ECG com prolongamento QTc. Monitorização adicional do QTc, electrólitos e função renal são especialmente necessários nos casos de diarreia, agravamento da diarreia/desidratação, desequilíbrio electrolítico e/ou compromisso da função renal. Se QTc aumentar acentuadamente mas ficar abaixo de 500 ms, deve ser procurado aconselhamento do cardiologista.

A administração de vandetanib com substâncias conhecidas por prolongarem o intervalo QTc é contra-indicada ou não recomendada (ver secções 4.3 e 4.5).

Não é recomendado o uso concomitante de vandetanib com ondansetrom (ver secção 4.5).

Os doentes que desenvolvem isoladamente, um valor do intervalo QTc ≥ 500 ms devem suspender a toma de vandetanib. O tratamento com vandetanib pode ser retomado numa dose reduzida após confirmação do retorno ao estado pré-tratamento do intervalo QTc e de ter sido efectuada correcção do possível desequilíbrio electrolítico.

Síndrome de encefalopatia posterior reversível, PRES (síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível-RPLS)

A PRES é uma síndrome de edema vasogénico subcortical diagnosticada por ressonância magnética (MRI) do cérebro, foi observada pouco frequentemente com o tratamento com vandetanib, em combinação com quimioterapia. A PRES foi também observada em doentes a receber vandetanib em monoterapia. Esta síndrome deve ser considerada em qualquer doente que apresente convulsões,

cefaleias, perturbações visuais, confusão ou função mental alterada. Deve ser realizada MRI do cérebro em qualquer doente que apresente convulsões, confusão ou função mental alterada.

Rearranjo durante transfecção (RET)
Doentes sem a mutação RET podem ter um benefício inferior no tratamento com vandetanib e a relação benefício/risco para este grupo de doentes pode igualmente diferir do grupo com mutação RET. Para os doentes cujo estado da mutação possa ser negativo, um possível benefício inferior deve ser tido em consideração antes de tomada a decisão sobre o tratamento individual e a utilização de vandetanib deve ser cuidadosamente ponderada dados os riscos associados ao tratamento. Portanto recomenda-se o teste à mutação RET. Aquando da definição do estado da mutação RET, devem ser recolhidas amostras de tecido, se possível no momento do início do tratamento em vez de no momento do seu diagnóstico (ver secções 4.1 e 5.1).

Reacções cutâneas
Foram observadas erupções cutâneas e outras reacções cutâneas (incluindo reacções de fotossensibilidade e síndrome de eritrodisesestesia palmo-plantar) em doentes tratados com vandetanib. As reacções cutâneas ligeiras a moderadas podem ser controladas com tratamento sintomático, ou com a redução da dose ou suspensão do tratamento. Reacções cutâneas mais graves (como a síndrome de Stevens-Johnson) podem necessitar de glucocorticóides sistémicos e descontinuação definitiva de vandetanib.

Recomenda-se precaução com a exposição solar, devendo ser utilizada roupa protectora e/ou creme protector solar devido ao potencial risco de reacções de fotossensibilidade associadas ao tratamento com vandetanib.

Diarreia
A diarreia é um sintoma relacionado com a doença e igualmente um efeito secundário conhecido do vandetanib. Recomenda-se o uso de antidiarreicos convencionais para o tratamento da diarreia. QTc e electrólitos séricos devem ser monitorizados frequentemente. Em caso de aparecimento de diarreia grave (grau 3-4 CTCAE), vandetanib deve ser suspenso até à melhoria da diarreia. Após a melhoria, o tratamento pode ser retomado numa dose reduzida (ver secções 4.2 e 4.8).

Hemorragia
Recomenda-se precaução quando se administra vandetanib em doentes com metástases cerebrais, dado que foram notificados casos de hemorragia intracraniana.

Insuficiência cardíaca
Foi observada insuficiência cardíaca em doentes tratados com vandetanib. Descontinuação temporária ou permanente da terapêutica pode ser necessária em doentes com insuficiência cardíaca. Pode não ser reversível após interrupção do vandetanib. Em alguns casos pode ser fatal.

Hipertensão
Foi observada hipertensão, incluindo crise hipertensiva, em doentes tratados com vandetanib. Os doentes devem ser monitorizados para a hipertensão e controlados de modo apropriado. Se a pressão arterial elevada não puder ser controlada com tratamento médico, vandetanib não deve ser reiniciado até que a pressão arterial esteja clinicamente controlada. Pode ser necessária redução da dose (ver secção 4.8).

Doentes com compromisso renal
Vandetanib não é recomendado para utilização em doentes com compromisso renal moderado ou grave uma vez que os dados são limitados, e a segurança e eficácia não foram estabelecidas (ver secções 4.2, 5.1 e 5.2).

Doentes com afecção hepática
Não se recomenda a utilização de vandetanib em doentes com afecção hepática (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal), uma vez que os dados são limitados em doentes com afecção hepática e a segurança e eficácia não foram estabelecidas. Os dados farmacocinéticos em

voluntários sugerem que não é necessária qualquer alteração da dose inicial em doentes com afecção hepática ligeira, moderada ou grave (ver secções 4.2 e 5.2).

Aumentos da alanina aminotransferase
Aumentos da alanina aminotransferase ocorrem frequentemente em doentes tratados com vandetanib. A maioria dos aumentos resolve-se na continuação do tratamento, e outros geralmente resolvem-se após 1-2 semanas de interrupção da terapêutica. Recomenda-se a monitorização periódica da alanina aminotransferase.

Doença pulmonar intersticial
Foram observados casos de doença pulmonar intersticial (ILD) em doentes tratados com vandetanib, e alguns casos foram fatais. Se um doente apresenta agravamento dos sintomas respiratórios como dispneia, tosse e febre, o tratamento com vandetanib deve ser interrompido e deve-se proceder de imediato à observação clínica. Caso se confirme ILD, vandetanib deve ser descontinuado definitivamente e o doente tratado de forma apropriada.

Indutores CYP3A4
O uso concomitante de vandetanib com indutores potentes do CYP3A4 (como a rifampicina, erva de S. João, carbamazepina, fenobarbital) deve ser evitado (ver secção 4.5).

CTN inferior a 500 pg/ml
O benefício de vandetanib em doentes com CTN inferior a 500 pg/ml não foi determinado, pelo que a utilização em doentes com CTN < 500 pg/ml deve ser cuidadosamente considerada, devido aos riscos associados ao tratamento com vandetanib.

Cartão de Advertência para o Doente
Todos os prescritores de Caprelsa têm que estar familiarizados com o Manual de Utilização e Informação aos Médicos. Os profissionais de saúde têm que discutir com os doentes os riscos da terapia com Caprelsa e dar ao doente o seu Cartão de Advertência com cada prescrição.

4.5 Interacções medicamentosas e outras formas de interacção

Interacções farmacocinéticas

Efeitos do vandetanib sobre outros medicamentos
Dados *in vitro* sugerem que vandetanib é um indutor moderado do CYP3A4. Assim, dado que não foram realizados estudos de interacção, recomenda-se precaução na utilização de vandetanib em combinação com substratos CYP3A4, especialmente estroprogestativos, imunossupressores como a ciclosporina ou tacrolimos, ou agentes antineoplásicos como o docetaxel e bortezomib.

Vandetanib é um inibidor fraco da bomba de efluxo glicoproteína-P (P-gp). A administração concomitante de vandetanib e medicamentos excretados pela P-gp, como dabigatrano ou a digoxina pode resultar num aumento das concentrações plasmáticas destes medicamentos. Se necessário, doentes a receber dabigatrano ou digoxina e vandetanib podem necessitar de aumentar a vigilância clínica e biológica e ajustes de dose apropriados.

Vandetanib é um inibidor do transportador catiónico orgânico 2 (OCT2). Assim, vandetanib pode ter o potencial de diminuir a eliminação de medicamentos conhecidos por serem eliminados pelo OCT2 e aumentar a exposição dos doentes a estes medicamentos. A metformina é um substrato do OCT2 e os doentes que recebem vandetanib e metformina (ou outro substrato do OCT2) podem necessitar uma monitorização cuidadosa, e um possível ajuste de dose da metformina.

O efeito dos inibidores da bomba de protões na absorção gastrointestinal de vandetanib não foi determinado. Vandetanib demonstrou solubilidade dependente do pH; pelo que a administração concomitante de vandetanib com inibidores da bomba de protões pode reduzir a exposição ao vandetanib. Assim, não se recomenda o uso concomitante com estas classes terapêuticas.

Efeitos de outros medicamentos no vandetanib
Num ensaio clínico em voluntários saudáveis, a administração concomitante de vandetanib (em dose única de 300 mg) com itraconazol (doses repetidas de 200 mg, uma vez dia), um potente inibidor do CYP3A4, aumenta a exposição plasmática do vandetanib em 9%. Dado que a dose do itraconazol estava abaixo da dose mínima recomendada para inibição do CYP3A4, (i.e. 400 mg dia) devem ser tomadas precauções quando o itraconazol e outro potente inibidor do CYP3A4 (p. ex. cetoconazol, ritonavir e claritromicina) são combinados com vandetanib.

Num ensaio clínico, em indivíduos saudáveis do sexo masculino, a exposição a vandetanib foi reduzida em 40% quando administrado simultaneamente com a rifampicina, um potente indutor do CYP3A4. A administração de vandetanib com rifampicina ou outros indutores potentes do CYP3A4 (p. ex. carbamazepina, fenobarbital, erva de S. João) deve ser evitada (ver secção 4.4).

Interacções farmacodinâmicas

A excreção biliar de vandetanib não alterado é uma das vias de excreção do vandetanib. Vandetanib não é um substrato da proteína associada a multiresistência do tipo 2 (MRP2), glicoproteína-P (Pgp) ou proteína de resistência do cancro da mama (BCRP).

Medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc
Foi demonstrado que vandetanib prolonga o intervalo QTc do ECG; foram notificados casos pouco frequentes de *Torsades de pointes*. Portanto o uso concomitante de vandetanib com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QTc e/ou induzirem *Torsades de pointes* é contra-indicado ou não é recomendado e depende da existência de terapêuticas alternativas.

- Combinações contra-indicadas (ver secção 4.3): Cisaprida, eritromicina intravenosa (IV), toremifeno, mizolastina, moxifloxacina, arsénico, antiarrítmicos de Classe IA e III
- Combinações não recomendadas: Metadona, haloperidol, amissulprida, cloropromazina, sulpirida, zuclopentixol, halofantrina, pentamidina e lumefantrina.

Se não existir terapêutica alternativa apropriada, combinações não recomendadas com vandetanib podem ser feitas com monitorização adicional do intervalo QTc do ECG, avaliação electrolítica e controlo redobrado no início ou agravamento de diarreia.

Os resultados de um estudo de interacção farmacodinâmica e farmacocinética indicam que a administração concomitante com ondansetrom em voluntários saudáveis parece ter pouco efeito na farmacocinética do vandetanib, mas tem um pequeno efeito aditivo, de aproximadamente 10 ms, no prolongamento do intervalo QTc. Assim, não se recomenda a administração concomitante de vandetanib com ondansetrom. Se ondansetrom é administrado com vandetanib, é necessário monitorização cuidadosa dos electrólitos séricos e ECGs e uma gestão agressiva de quaisquer anormalidades.

Antagonistas da vitamina K

Devido ao elevado risco trombótico em doentes com cancro, é frequente o uso de anticoagulantes. Considerando a elevada variabilidade intra-individual de resposta ao anticoagulante, e a possibilidade de interacção entre os antagonistas da vitamina K e a quimioterapia, recomenda-se um aumento da frequência de monitorização do INR (Razão Normalizada Internacional), se for decidido tratar o doente com antagonistas da vitamina K.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar
As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e, pelo menos, até quatro meses após a última dose.

Gravidez

Existem dados limitados sobre a utilização de vandetanib em mulheres grávidas. Como é esperado da sua actividade farmacológica, vandetanib mostrou efeitos significativos em todos os estádios da reprodução feminina em ratos (ver secção 5.3).

Se vandetanib for utilizado durante a gravidez, ou se a doente ficar grávida no decorrer do tratamento com vandetanib, a grávida deve ser informada sobre as anomalias fetais potenciais ou interrupção da gravidez. O tratamento apenas deve ser continuado em mulheres grávidas se o benefício potencial para a mãe superar o risco para o feto.

Amamentação
Não existem dados sobre a utilização de vandetanib em mulheres que amamentam. Vandetanib e/ou os seus metabolitos foram excretados no leite materno em ratos e foi detectado no plasma das crias após administração a fêmeas lactantes do rato (ver secção 5.3).

A amamentação é contra-indicada durante o tratamento com vandetanib.

Fertilidade
Nos ratos, vandetanib não teve efeito na fertilidade dos machos mas comprometeu a fertilidade das fêmeas (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram realizados estudos para avaliar os efeitos de vandetanib sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, durante o tratamento com vandetanib foram notificadas fadiga e visão turva e os doentes que apresentam estes sintomas devem tomar precaução na condução ou utilização de máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo global das reacções adversas medicamentosas
As reacções adversas medicamentosas mais frequentemente notificadas foram diarreia, erupção cutânea, náusea, hipertensão e cefaleia.

Reacções adversas medicamentosas durante os ensaios clínicos
As seguintes reacções adversas foram identificadas em estudos clínicos em doentes a receber vandetanib para tratamento do CMT. A sua frequência é apresentada na Tabela 1, reacções adversas medicamentosas utilizando o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS III), e listadas segundo a Classe de Sistemas de Órgãos (SOC) da base de dados MedDRA, ao nível dos termos preferenciais e depois pela classificação de frequência. As frequências de ocorrência dos efeitos indesejáveis são definidas como: muito frequentes (≥ 1/10); frequentes (≥ 1/100, < 1/10); pouco frequentes (≥ 1/1.000, < 1/100); raros (≥ 1/10.000, < 1/1.000); muito raros (< 1/10.000) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Esta secção inclui apenas dados provenientes de estudos concluídos em que a exposição dos doentes é conhecida.

Tabela 1 Reacções adversas medicamentosas e classes de sistemas de órgãos

Classes de Sistemas de Órgãos	**Muito frequentes**	**Frequentes**	**Pouco frequentes**
Infecções e infestações	Nasofaringite, bronquite, infecções das vias respiratórias superiores, infecções das vias urinárias	Pneumonia, sépsis, gripe, cistite, sinusite, laringite, foliculite, furúnculo, infecção fúngica, pielonefrite	Apendicite, infecção por estafilococo, diverticulite, celulite, abcesso da parede abdominal
Doenças endócrinas		Hipotiroidismo	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Apetite diminuído, hipocalcemia	Hipocaliemia, hipercalcemia, hiperglicemia, desidratação,	Malnutrição

		hiponatremia	
Perturbações do foro psiquiátrico	Insonia, depressão	Ansiedade	
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia, parestesia, disestesia, tontura	Tremor, letargia, perda de consciência, perturbações do equilíbrio, disgeusia	Convulsões, clonus, edema cerebral
Afecções oculares	Visão turva, alteração estrutural da córnea (incluindo depósitos e opacidade na córnea)	Insuficiência visual, halo visual, fotopsia, glaucoma, conjuntivite, olho seco, queratopatia,	Cataratas, perturbações da acomodação
Cardiopatias	Intervalo QTc prolongado no ECG (*) (**)		Insuficiência cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, perturbações de frequência e do ritmo, afecções da condução cardíaca, arritmia ventricular e paragem cardíaca
Vasculopatias	Hipertensão	Crise hipertensiva, doença cerebrovascular isquémica	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Epistaxe, hemoptise, pneumonite	Insuficiência respiratória, pneumonia por aspiração
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal, diarreia, náusea, vómito, dispepsia	Colite, boca seca, estomatite, disfagia, obstipação, gastrite, hemorragia gastrointestinal	Pancreatite, peritonite, íleo, perfuração intestinal, incontinência fecal
Afecções hepatobiliares		Litíase biliar	
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Reacção de fotossensibilidade, erupção cutânea e outras reacções da pele (incluindo acne, xerose cutânea, dermatite, prurido), afecções das unhas	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, alopecia	Dermatite bulhosa
Doenças renais e urinárias	Proteinúria, nefrolitíase	Disúria, hematúria, insuficiência renal, polaquiúria, urgência urinária	Cromatúria, anúria
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Astenia, fadiga, dor, edema	Pirexia	Dificuldade de cicatrização
Exames completmentares de diagnóstico	Intervalo QTc prolongado no ECG	Aumento da ALT e da AST séricas, peso diminuído, aumento da creatinina sérica	Concentrações de hemoglobina e amilase sérica aumentadas

* 13,4% de doentes a tomar vandetanib tiveram QTc (Bazett's) ≥ 500 ms em comparação com 1,0% dos doentes em placebo. Prolongamento do intervalo QTc foi > 20 ms em 91% dos doentes, > 60 ms em 35% e > 100 ms em 1,7%. Oito por cento dos doentes tiveram redução da dose devido a prolongamento QTc

** inclui duas mortes em doentes com QTc > 550 ms (uma devido a sépsis e a outra a insuficiência cardíaca)

Acontecimentos como *Torsades de pointes*, síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, doença pulmonar intersticial (algumas vezes fatal) e PRES (RPLS) ocorreram em doentes tratados com vandetanib em monoterapia. É esperado que estas sejam reacções adversas pouco frequentes em doentes tratados com vandetanib para o CMT.

Acontecimentos oculares como visão turva são frequentes em doentes que receberam vandetanib para o CMT. Em doentes tratados, os exames de rotina com lâmpada de fenda revelaram opacidades na córnea (queratopatias em vórtice); no entanto os exames com lâmpada de fenda não são requisitados em doentes a receber vandetanib.

Em várias durações de exposição, os valores médios da hemoglobina em doentes tratados com vandetanib aumentaram 0,5-1,5 g/dl em comparação com o valor basal.

4.9 Sobredosagem

Não existe um tratamento específico em caso sobredosagem com vandetanib e os possíveis sintomas de sobredosagem não se encontram estabelecidos. Um aumento da frequência e gravidade de algumas reacções adversas, como erupção cutânea, diarreia e hipertensão foi observado com doses repetidas a partir de, e acima de, 300 mg em estudos com voluntários saudáveis e com doentes. Adicionalmente, deve considerar-se a possibilidade de prolongamento QTc e de *Torsades de pointes*.

As reacções adversas associadas à sobredosagem devem ser tratadas sintomaticamente; em particular, a diarreia grave deve ser apropriadamente controlada. Em caso de sobredosagem, devem ser suspensas todas as administrações e devem ser tomadas medidas adequadas para assegurar que não ocorrem acontecimentos adversos, isto é, ECG realizado no prazo de 24 horas para determinar o prolongamento do intervalo QTc. As reacções adversas associadas à sobredosagem podem ser prolongadas devido ao elevado tempo de semi-vida de vandetanib (ver secção 5.2).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína quinase, código ATC: L01XE12

Mecanismo de Acção

Vandetanib é um potente inibidor do receptor para o factor de crescimento endotelial vascular tipo 2 (VEGFR-2, também conhecido como receptor que contém o domínio da quinase [KDR]), receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR) e tirosina quinases RET. Vandetanib é também um inibidor sub-micromolar do receptor tirosina quinase endotelial vascular tipo 3.

Vandetanib inibe a migração de células endoteliais estimuladas pelo VEGF, a proliferação, sobrevivência e a formação de novos vasos em modelos de angiogénese *in vitro*. Adicionalmente, vandetanib inibe o factor de crescimento epidérmico (EGF) estimulador do receptor tirosina quinase em células tumorais e células endoteliais. Vandetanib inibe a proliferação celular e sobrevivência celular *in vitro* dependente do EGFR. Vandetanib também inibe ambas as formas activas do RET, as de tipo selvagem e as maioritariamente mutadas e inibe significativamente a proliferação das linhas celulares do CMT *in vitro*.

In vivo a administração de vandetanib reduziu a angiogénese induzida pelas células tumorais, a permeabilidade dos vasos tumorais, a densidade dos microvasos tumorais, e inibiu o crescimento tumoral numa variedade de modelos com enxertos tumorais humanos em ratos atímicos. Vandetanib também inibiu o crescimento, *in vivo,* de tumores a partir de enxertos do CMT.

Não é conhecido em detalhe o mecanismo de acção do vandetanib no CMT localmente avançado ou metastático.

Dados clínicos do CMT
Um estudo aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação (Estudo 58) foi realizado para demonstrar a segurança e a eficácia de vandetanib 300 mg *versus* placebo. O estudo incluiu 331 doentes com CMT irressecável, localmente avançado ou metastizado. Apenas foram aleatorizados doentes com CTN ≥ 500 pg/mL (unidades convencionais) ou ≥ 146,3pmol/L (sistema internacional de unidades). Dos doentes aleatorizados no estudo, 10 doentes em vandetanib e 4 em placebo (4% do total doentes), tinham avaliação do *Performance Status* da Organização Mundial de Saúde (WHO PS) ≥ 2 e 28 (12,1%) doentes em vandetanib e 10 (10,1%) em placebo tinham compromisso cardíaco. Compromisso cardíaco foi definido como doentes com anormalidade cardiovascular prévia.

O objectivo primário do estudo foi demonstrar uma melhoria na sobrevivência livre de progressão (PFS) com vandetanib em comparação ao placebo. Os objectivos secundários foram a avaliação da taxa de resposta objectiva global (ORR), taxa de controlo da doença (DCR) definida como resposta parcial (PR) ou resposta completa (CR) ou doença estável (SD) durante pelo menos 24 semanas, duração da resposta (DOR), tempo até agravamento da dor baseado no pior item de dor no Inventário Breve da Dor (BPI), e sobrevivência global (OS). Os objectivos primários PFS, ORR e DCR basearam-se numa revisão centralizada, independente e em ocultação dos dados imagiológicos. A resposta bioquímica ao vandetanib em comparação com placebo medida pela CTN e o CEA foram também objectivos secundários.

Os doentes foram tratados com vandetanib ou placebo até atingirem progressão objectiva da doença. Após progressão objectiva da doença baseada na avaliação do investigador, os doentes foram descontinuados do estudo em dupla ocultação e dada a opção de receberem vandetanib em regime aberto. Vinte e oito dos 231 doentes (12,1%) em vandetanib e 3 dos 99 (3,0%) em placebo descontinuaram o tratamento devido a acontecimento adverso. Catorze dos 28 doentes (50%) que pararam vandetanib devido a acontecimento adverso descontinuaram sem redução da dose. Cinco dos 6 doentes (83%) com insuficiência renal moderada que foram tratados com vandetanib tiveram redução da dose para 200 mg devido à reacção adversa; 1 doente necessitou redução adicional para 100 mg.

O resultado da primeira análise da PFS evidenciou uma melhoria estatisticamente significativa na PFS nos doentes aleatorizados para o vandetanib em comparação com o placebo (Probabilidade de risco (HR)=0,46; Intervalo de confiança 95% (IC)=0,31-0,69; p=0,0001).

A mediana de PFS para os doentes aleatorizados para vandetanib não foi atingida; contudo, baseado na modelação estatística dos dados observada até ao percentil 43, a mediana de PFS prevista é de 30,5 meses com intervalo de confiança para 95% de 25,5 a 36,5 meses. A mediana de PFS para os doentes aleatorizados para placebo foi de 19,3 meses. Aos 12 meses, a proporção de doentes vivos e livres de progressão foi de 192 (83%) para os doentes aleatorizados para vandetanib e 63 (63%) para os doentes aleatorizados em placebo. No braço de vandetanib, um total de 73 (32%) doentes progrediram; 64 (28%) por progressão segundo os critérios de avaliação de resposta em tumores sólidos (RECIST) e 9 (4%) por morte na ausência de progressão. Os restantes 158 doentes (68%) foram avaliados na análise de PFS. No braço de placebo, um total de 51 (51%) dos doentes progrediu; 46 (46%) por progressão segundo RECIST e 5 (5%) por morte na ausência de progressão. Os restantes 49 doentes (49%) foram avaliados na análise de PFS.

Fig 1. Curvas de Kaplan Meier para PFS

meses	0	6	12	18	24	30	36
n-vandetanib	231	196	169	140	40	1	0
n-placebo	100	71	57	45	13	0	0

____ vandetanib 300 mg, ----- placebo, eixo-y=PFS, eixo-x=tempo em meses, n-vandetanib=número de doentes em risco-vandetanib, n-placebo=número de doentes em risco-placebo

HR=0,46, IC 95% (0,31-0,69), p=0,0001

PFS	N	Mediana de PFS	HR	IC 95%	valor de p
Vandetanib 300 mg	73/231 (32%)	Não atingido (previsto 30,5 meses)	0,46	0,31; 0,69	0,0001
Placebo	51/100 (51%)	19,3 meses			

Aquando da primeira análise de PFS, 48 (15%) dos doentes tinha morrido, e não havia diferença significativa na sobrevivência global entre grupos (HR=0,89; IC 99,98%=0,28-2,85; p=0,712). No momento desta análise, 32 doentes (14%) no braço vandetanib e 16 doentes (16%) no braço placebo tinham morrido.

A maioria (95% dos doentes) tinha doença metastática. Catorze doentes tratados com vandetanib, e 3 com placebo tinham apenas doença localmente avançada irressecável. A experiência clínica com vandetanib em doentes com doença localmente avançada irressecável e sem metástases é limitada.

Foram observadas vantagens estatisticamente significativas para vandetanib nos objectivos secundários de taxa de resposta, taxa de controlo da doença e resposta bioquímica.

Tabela 2 Resumo de outros dados de eficácia do estudo 58

ORR[a]	**N**	**Taxa de resposta**	**OR[b]**	**IC 95%**	**Valor de p**
Vandetanib 300 mg	104/231	45%	5,48	2,99; 10,79	< 0,0001
Placebo	13/100	13%			
DCR[a]	**N**	**Taxa de resposta**	**OR[b]**	**IC 95%**	**Valor de p**

Vandetanib 300 mg	200/231	87%	2,64	1,48; 4,69	0,001
Placebo	71/100	71%			
RESPOSTA CTN	**N**	**Taxa de resposta**	**OR[b]**	**IC 95%**	**Valor de p**
Vandetanib 300 mg	160/231	69%	72,9	26,2; 303,2	< 0,0001
Placebo	3/100	3%			
RESPOSTA CEA	**N**	**Taxa de resposta**	**OR[b]**	**IC 95%**	**Valor de p**
Vandetanib 300 mg	119/231	52%	52,0	16,0; 320,3	< 0,0001
Placebo	2/100	2%			

a Taxa de Resposta Global = respostas completas + parciais. Taxa de controlo da doença=taxa resposta + doença estável às 24 semanas. Análise intenção de tratar (ITT) inclui doentes que receberam vandetanib, em regime aberto, antes da progressão de acordo com o registo central.

b OR= "Odds Ratio". Um valor > 1 é favorável a vandetanib. A análise foi realizada utilizando um modelo de regressão logística com o tratamento como o único factor.

N=Número de acontecimentos/número de doentes aleatorizados;

Foram observadas vantagens estatisticamente significativas para vandetanib nos objectivos secundários de tempo até agravamento da dor (derivado de uma variável composta usando o item mais grave na classificação da dor no BPI e a informação pelo doente de utilização de analgésicos opiácios) (vandetanib 49%, placebo 57%, HR=0,61, IC 97,5%=0,43-0,87, p < 0,006: 8 vs.3 meses). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos objectivos exploratórios relativos à diarreia (notificados como frequência de defecação).

Estado da mutação RET no Estudo 58

No estudo 58, o teste da mutação RET foi realizado pelo Sistema de Amplificação Refractária de Mutação (ARMS), baseado na reacção em cadeia da polimerase (PCR), para a mutação M918T, e sequenciação directa do ADN para mutações nos exões 10, 11, 13, 14, 15 e 16 (locais da mutação do M918T) em todos os doentes esporádicos em que o ADN estivesse disponível (297/298).

Contudo, o teste ao estado do RET não foi efectuado numa grande proporção de doentes (essencialmente porque não estavam disponíveis os resultados da sequenciação directa do ADN) e a taxa de resposta foi um pouco inferior nos doentes com estado da mutação RET desconhecido em comparação com o estado da mutação RET positiva: 51,8% vs. 35,9% respectivamente. Na comparação em ocultação de vandetanib vs. placebo, apenas 2 doentes conhecidos por serem RET negativos em todos os 6 exões receberam vandetanib e nenhum apresentou resposta.

Foi realizada uma análise *post-hoc* do sub-grupo com mutação RET negativa baseada na ausência da mutação M918T do estudo principal 58. Considerou-se que um doente tinha mutação RET se estava presente uma mutação do M918T pela análise ARMS, ou se estava presente a mutação RET em quaisquer exões sequenciados no tumor. Actualmente 79 doentes foram identificados pela ausência da mutação M918T e não foi identificada mutação RET em qualquer um dos 6 exões testados mas em 71 desses doentes a sequenciação dos 6 exões foi incompleta. A mutação M918T é a mais frequentemente observada em doentes com CMT esporádico; contudo não se pode excluir que alguns doentes com mutação RET negativa para o M918T possam ser positivos para a mutação noutros exões.

Resultados segundo o estado do RET (definição positiva, desconhecida e mutação negativa do RET M918T) são apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Resumo dos resultados de eficácia num segmento de doentes de acordo com o estado da mutação RET

	Doentes com mutação RET conhecida	Doentes sem mutação M918T ou outras

	(n=187)	mutações não testadas ou negativas (n=79)*
Taxa de resposta objectiva (braço vandetanib)	52%	35%
Objectivo PFS eficácia HR intervalo de confiança (95%)	0,45 (0,26; 0,78)	0,57 (0,29; 1,13)

*O estado da mutação RET foi obtido na maioria dos doentes no momento do diagnóstico e pode ter alterado desde então.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com vandetanib em um ou mais sub-grupos da população pediátrica no carcinoma medular da tiróide hereditário, ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica.

Foi concedida a este medicamento uma "Autorização de introdução no Mercado condicionada". Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento. A Agência Europeia de Medicamentos (EMA) procederá, anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e se necessário, à actualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral de vandetanib a absorção é lenta com o pico de concentração plasmática tipicamente alcançado numa média de 6 horas, intervalo 4-10 horas após administração. Vandetanib acumula-se aproximadamente 8 vezes mais com múltiplas dosagens atingindo o estado estacionário a partir de aproximadamente 2 meses.

Distribuição

Vandetanib liga-se à albumina sérica humana e à alfa-1 glicoproteína ácida, sendo a ligação às proteínas *in vitro* de aproximadamente 90%. Em amostras de plasma *ex vivo* de doentes com cancro colo-rectal com uma exposição no estado estacionário após doses de 300 mg uma vez por dia, a percentagem média de ligação às proteínas foi de 93,7% (intervalo de 92,2 a 95,7%). A farmacocinética de vandetanib, na dose de 300 mg em doentes com CMT é caracterizada por um volume de distribuição de aproximadamente 7450 l.

Biotransformação

Após a administração oral de vandetanib-^{14}C, vandetanib inalterado e os metabolitos N-óxido vandetanib e N-desmetil vandetanib foram detectados no plasma, urina e fezes. Um conjugado glucorónico foi observado como metabolito menor apenas na excreção. O N-desmetil-vandetanib é produzido primariamente pelo CYP3A4, e o vandetanib-N-óxido por enzimas flavina monooxigenases (FMO1 e FMO3). N-desmetil-vandetanib e vandetanib-N-óxido circulam em concentrações de aproximadamente 11% e 1,4% das de vandetanib.

Eliminação

A farmacocinética de vandetanib na dose de 300 mg em doentes com CMT é caracterizada por uma depuração de aproximadamente 13,2 l/h, e semi-vida plasmática de aproximadamente 19 dias. Num período de colheita de 21 dias após uma administração única de vandetanib-^{14}C, este foi recuperado em aproximadamente 69%, dos quais 44% nas fezes e 25% na urina. A excreção da dose foi lenta, e é esperada uma excreção adicional para além do dia 21 com base na semi-vida plasmática.

Populações especiais

Compromisso renal

Um estudo farmacocinético de dose única sugere que, em voluntários com compromisso renal ligeiro, moderado e grave, a exposição a vandetanib é ligeiramente aumentada (até 1,5; 1,6 e 2 vezes, respectivamente) em comparação com indivíduos com função renal normal (ver secções 4.2, 4.4 e 5).

Afecção hepática
Um estudo farmacocinético de dose única sugere que em voluntários com afecção hepática, a exposição a vandetanib não é afectada. A experiência é limitada em doentes com afecção hepática (bilirrubina sérica superior a 1,5 vezes o limite superior normal) (ver secções 4.2 e 4.4).

Efeito dos alimentos
A exposição ao vandetanib não é afectada pelos alimentos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Vandetanib não demonstrou potencial mutagénico ou clastogénico.

Em estudos de toxicidade por dose repetida até 9 meses de duração, os efeitos observados incluiram emese, perda de peso corporal e diarreia em cães e displasia fiseal em cães e ratos jovens, com cartilagens epifisárias não encerradas. Nos ratos, foram observados efeitos nos dentes, rins e pele. Estes resultados, que ocorreram em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, foram em grande medida reversíveis no período de 4 semanas após suspensão da administração e atribuídos à inibição do receptor do factor de crescimento endotelial vascular (VEGFR) ou EGFR.

Os efeitos observados em outros estudos incluíram a inibição do gene humano corrente relacionado com o gene "ether-a-go-go" (hERG) e o prolongamento do intervalo QTc em cães. Foi observada elevação da pressão arterial sistólica e diastólica em ratos e cães. Nos ratinhos, vandetanib revelou retardar mas não impedir a cicatrização de feridas. Vandetanib também revelou evidência de potencial fototóxico num teste de citotoxicidade *in vitro*. Num modelo animal de cicatrização de feridas, ratinhos a receber vandetanib apresentaram uma resistência à rotura da pele reduzida em comparação com o grupo de controlo. Isto sugere que vandetanib atrasa mas não impede a cicatrização de feridas. O intervalo apropriado entre a descontinuação de vandetanib e a subsequente cirurgia electiva, requerido para evitar os riscos de cicatrização comprometida não foi determinado. Em estudos clínicos, um pequeno número de doentes foi submetido a cirurgia durante o tratamento com vandetanib e não foram notificadas quaisquer complicações no processo de cicatrização.

Toxicidade reprodutiva
Vandetanib não produziu qualquer efeito na fertilidade de ratos machos. Num estudo da fertilidade feminina, registou-se uma tendência para um aumento da irregularidade do ciclo ovulatório, uma ligeira redução da incidência de gravidez e um aumento na perda de implantação. Num estudo de toxicidade por dose repetida realizado em ratos, registou-se uma diminuição no número de corpos lúteos nos ovários dos ratos que receberam vandetanib durante 1 mês.

Em ratos, a toxicidade embriofetal foi evidenciada por perda fetal, atraso no desenvolvimento fetal, anomalias nos vasos cardíacos e ossificação precoce de alguns ossos do crânio. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, com doses que produziram toxicidade materna durante a gestação e/ou lactação, vandetanib aumentou as perdas pré-natais e reduziu o crescimento pós-natal das crias. Vandetanib foi excretado no leite materno dos ratos e foi detectado no plasma de crias após administração a ratos lactentes.

Carcinogenicidade
Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com vandetanib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido
Hidrogenofosfato de cálcio dihidratado
Celulose microcristalina
Crospovidona (tipo A)
Povidona (K 29-32)
Estearato de magnésio

Revestimento
Hipromelose
Macrogol (300)
Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30ºC.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de PVC/PVDC/Alu, selados com folha de alumínio, contendo 30 comprimidos revestidos por película.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu/.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(EIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

AstraZeneca UK Ltd.
Silk Road Business Park
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sistema de farmacovigilância
O Titular da AIM tem de assegurar que o sistema de farmacovigilância apresentado no Módulo 1.8.1. da Autorização de Introdução no Mercado está implementado e em funcionamento antes e enquanto o medicamento estiver no mercado.

Plano de Gestão do Risco (PGR)
O Titular da AIM deve efetuar as atividades de farmacovigilância detalhadas no Plano de Farmacovigilância, de acordo com o PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer actualizações subsequentes do PGR adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP).

De acordo com a Norma Orientadora do CHMP sobre Sistemas de Gestão do Risco para medicamentos de uso humano, a atualização do PGR deve ser apresentada ao mesmo tempo que o próximo Relatório Periódico de Segurança (RPS).

Além disso, deve ser apresentado um PGR atualizado:
- Quando for recebida nova informação que possa ter impacto nas atuais Especificações de Segurança, no Plano de Farmacovigilância ou nas atividades de minimização do risco
- No período de 60 dias após ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)
- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.

RPS
O ciclo do RPS do medicamento deverá seguir os requisitos de referência até decisão contrária, por parte do CHMP.

• CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

Antes do lançamento do produto em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá acordar o conteúdo e formato dos materiais educacionais com a autoridade nacional competente.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá assegurar, no lançamento e posteriormente, que todos os Profissionais de Saúde, que se espera que utilizem e/ou prescrevam Caprelsa, receberam um pacote educacional.

O pacote educacional deverá conter o seguinte:
- Resumo das Características do Medicamento e o Folheto Informativo
- Material educacional para os Profissionais de Saúde
- Cartões de advertência para o doente (texto acordado com o CHMP)

O material educacional para os Profissionais de Saúde deve conter os seguintes elementos chave:
- Vandetanib prolonga o intervalo QTc e pode causar *Torsades de pointes* e morte súbita.
- O tratamento com vandetanib não pode ser iniciado em doentes:
  - o Cujo intervalo QTc no ECG é superior a 480 ms
  - o Com síndrome do segmento QTc longo congénito
  - o Com história clínica de *Torsades de pointes*, a não ser que todos os fatores de risco que contribuíram para *Torsades* tenham sido corrigidos.
- A necessidade de um ECG, níveis séricos de potássio, cálcio, magnésio, e da hormona estimuladora da tiróide (TSH), bem como o calendário e as situações em que devem ser realizados.
- Os doentes que desenvolvem isoladamente, no ECG, um valor corrigido do intervalo QTc de pelo menos 500 ms devem suspender a toma de vandetanib. O tratamento com vandetanib pode ser retomado numa dose reduzida após confirmação no ECG do retorno ao estado pré-tratamento do intervalo QTc e de ter sido efectuada correcção ao possível desequilíbrio electrolítico.
- Se QTc aumentar acentuadamente mas ficar abaixo de 500 ms, deve ser procurado aconselhamento do cardiologista.
- Informação dos medicamentos em que a administração concomitante de vandetanib é contrindicada ou não recomendada
- Vandetanib pode causar a Síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) também conhecida como Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível (RPLS).
- PRES deve ser considerada em qualquer doente que apresente convulsões, cefaleias, perturbações visuais, confusão ou função mental alterada. Deve ser realizada MRI do cérebro em qualquer doente que apresente convulsões, confusão ou função mental alterada.
- A necessidade de aconselhamento ao doente acerca dos riscos do prolongamento QTc e PRES e a informação sobre sinais e sintomas a ter em conta e as acções a tomar.
- O papel e o uso do Cartão de Advertência para o Doente.

- **OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o Artigo14(7) do Regulamento (CE) No 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Um estudo aberto, baseado num protocolo aprovado pelo CHMP, de comparação dos doentes RET negativos e RET positivos com cancro medular da tiróide, esporádico, tratados com vandetanib. O estudo irá incluir aproximadamente 60% dos doentes que tomam vandetanib na EU. Critérios de inclusão: cumprem os critérios com base na indicação do RCM. Adicionalmente, será permitida a inclusão e seguimento dos doentes com mutação RET negativa que não tomam vandetanib devido ao estado do RET ou por contraindicação Critérios de exclusão: limitados às contraindicações descritas na secção 4.3 do RCM Dados a recolher no estudo:	Dezembro 2015

Descrição	Data limite
• História clínica e exame físico • Estado da mutação RET • Doentes que não requerem biópsia dos tecidos para determinar o estado do RET na aleatorização Estado da mutação RET: Os doentes não necessitam de ter novas biopsias de tecido para determinar o estado do RET antes da aleatorização. Contudo, o investigador deverá ser fortemente encorajado a obter uma amostra recente para determinação do estado da mutação RET sempre que possível, mesmo em doentes previamente testados numa fase inicial da sua doença. A determinação do estado do RET deverá ser feita preferencialmente antes do início do tratamento. O tipo de tecido testado, a data da biopsia, o tipo de teste e a definição utilizada de mutação RET positiva e negativa serão dados a recolher. Será permitida a aleatorização e seguimento dos doentes com mutação negativa do RET que não recebem vandetanib devido ao estado do RET ou por contra-indicação. O estado da mutação RET deverá ser avaliado de acordo com a análise mutacional pré-definida, em que o tipo de teste e os exões a analisar estão pré-definidos no protocolo. • Avaliação de segurança em cada visita incluindo informação do prolongamento QT. • Resposta objetiva do tumor / duração da resposta / progressão. • Avaliação de acordo com a prática clinica dos investigadores do estudo. • Num centro, em tempos pré-definidos, os doentes serão avaliados de forma regular pela eficácia, independentemente do seu estado RET. • Métodos usados para avaliação (p. ex. CT, MRI). • Estado da doença em cada visita de eficácia: resposta objectiva, doença estável ou doença progressiva. • A análise final será realizada quando pelo menos 40 doentes identificados com mutação RET e 40 doentes identificados como não tendo evidência de mutação RET, tiverem sido aleatorizados para o estudo e recebido vandetanib durante 14 meses. A duração total expectável do estudo é de 38 meses. Análises: • O estudo será conduzido durante 2 anos e em tempos pré-definidos, os dados serão recolhidos e analisados (p.ex., 12 meses e 24 meses) • Taxa de resposta objetiva, estado da progressão e DCR na população total, e nos doentes com mutação RET positiva e negativa • Análises de segurança na população total, e nos doentes com mutação RET positiva e negativa	

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE CAPRELSA 100 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 100 mg comprimidos revestidos por película
vandetanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 100 mg de vandetanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Caprelsa 100 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER DE CAPRELSA 100 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 100 mg comprimidos
vandetanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

CARTONAGEM DE CAPRELSA 300 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 300 mg comprimidos revestidos por película
vandetanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém 300 mg de vandetanib.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima dos 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Caprelsa 300 mg

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS "BLISTER" OU FITAS CONTENTORAS

BLISTER DE CAPRELSA 300 mg

1. NOME DO MEDICAMENTO

Caprelsa 300 mg comprimidos
vandetanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR
Caprelsa 100 mg comprimidos revestidos por película
vandetanib

Para além deste folheto irá receber o Cartão de Advertência para o Doente, que contém informação de segurança importante e que deverá conhecer antes de tomar Caprelsa e durante o tratamento com Caprelsa

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.
- Conserve este folheto e o cartão de advertência para o doente . Pode ter necessidade de o reler.
- É importante que conserve o Cartão de Advertência durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Caprelsa e para que é utilizado

Caprelsa é usado para tratar o cancro medular da tiróide que não pode ser removido por cirurgia ou que se espalhou para outras partes do corpo.

Caprelsa actua por retardar o crescimento de novos vasos sanguíneos nos tumores (cancros). Isto corta o fornecimento de alimento e de oxigénio ao tumor. Caprelsa também pode actuar directamente nas células cancerosas para as matar ou retardar o seu crescimento.

2. Antes de tomar Caprelsa

Não tome Caprelsa se:
- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao vandetanib ou a qualquer outro componente de Caprelsa (listado na Secção 6).
- Se tem um problema congénito de coração chamado "síndrome do segmento QTc longo congénito". Isto pode ser observado num electrocardiograma (ECG).
- Se está a amamentar.
- Se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos: arsénico, cisaprida (usada no tratamento da azia), eritromicina intravenosa e moxifloxacina (usadas para tratar infecções), toremifeno (usado no tratamento da cancro da mama), mizolastina (usada para tratar alergias), antiarrítmicos da classe IA e III (usados para controlar o ritmo do coração).

Não tome Caprelsa se qualquer das situações acima se aplicar ao seu caso. Se não tiver a certeza fale com o seu médico.

Tome especial cuidado com Caprelsa
- Sensibilidade à luz solar
  Algumas pessoas que tomam Caprelsa tornam-se mais sensíveis à luz solar. Isto pode causar queimaduras solares. Durante o tratamento com Caprelsa, proteja-se quando andar no exterior usando sempre protector solar e vista roupas que evitem a exposição ao sol.

– Monitorização do seu sangue e do seu coração
O seu médico ou enfermeiro devem realizar análises ao seu sangue para verificar os níveis de potássio, cálcio, magnésio, e da hormona estimuladora da tiróide (TSH) bem como a actividade eléctrica do seu coração com um exame chamado electrocardiograma (ECG). Estes exames devem ser feitos:

- Antes de iniciar Caprelsa
- Regularmente durante o tratamento com Caprelsa
- 1, 3 e 6 semanas após o início da toma de Caprelsa
- 12 semanas após o início da toma de Caprelsa
- Posteriormente todos os 3 meses
- Se o seu médico ou farmacêutico alterarem a dose de Caprelsa
- Se iniciar a toma de medicamentos que afectam o seu coração
- Conforme instruções do seu médico ou farmacêutico

Ao tomar com outros medicamentos
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto é porque o Caprelsa pode afectar o modo de acção de alguns medicamentos e, por sua vez alguns medicamentos podem afectar a acção do Caprelsa.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Itraconazole, cetoconazole, ritonavir, claritromicina, rifampicina e moxifloxacina (medicamentos usados para tratar infecções)
- Carbamazepina e fenobarbital (utilizados no controlo de convulsões)
- Ondansetrom (usado no tratamento das náuseas e vómitos)
- Cisaprida (usada no tratamento da azia), pimozida (usada no tratamento de movimentos involuntários repetidos e não controlados do corpo e no discurso excessivo e estéril) e halofantrina e lumefantrina (usadas no tratamento da malária)
- Metadona (usada no tratamento de dependências), haloperidol, cloropromazina, sulpirida, amissulprida, e zuclopentixol (usadas no tratamento de doenças mentais)
- Pentamidina (usada para tratar infecções)
- Antagonistas da vitamina K e dabigatrano muitas vezes referidos como “fluidificadores do sangue”
- Ciclosporina e tacrolimos (usados para tratar a rejeição do transplante), digoxina (usada para tratar o batimento irregular do coração), e metformina (usada para controlar o açúcar no sangue)
- Inibidores da bomba de protões (usados no tratamento da azia)

Irá encontrar esta informação no Cartão de Advertência para o doente que lhe foi entregue pelo seu médico. É importante que guarde o Cartão de Advertência e que o mostre ao seu companheiro ou cuidador.

Gravidez e aleitamento
Fale com o seu médico antes de tomar Caprelsa se estiver grávida ou a tentar engravidar. Isto porque Caprelsa pode prejudicar o bebé que se está a desenvolver no útero. O seu médico irá falar consigo acerca dos benefícios e dos riscos de tomar Caprelsa durante este período.

- As mulheres que podem engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Caprelsa, e até pelo menos quatro meses após a última dose de Caprelsa.

Para segurança do seu bebé, deve suspender a amamentação durante o tratamento com Caprelsa.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Tome precaução antes de conduzir ou utilizar máquinas. Lembre-se que Caprelsa pode fazê-lo sentir-se cansado, fraco ou causar visão turva.

3. Como tomar Caprelsa

Tomar Caprelsa sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose habitual é 300 mg por dia.
- Tome Caprelsa aproximadamente à mesma hora cada dia.
- Caprelsa pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido:
Se tiver dificuldade em engolir o comprimido, pode misturá-lo com água da seguinte forma:
- Prepare meio copo de água (sem gás). Use apenas água, não utilize qualquer outro líquido.
- Coloque o comprimido dentro da água.
- Agite o copo até que o comprimido esteja disperso na água. Isto pode demorar cerca de 10 minutos.
- Depois beba de imediato.

Para assegurar que tomou todo o medicamento, encha o copo vazio com meio copo de água e volte a beber.

Se tiver efeitos secundários
Se tiver efeitos secundários diga sempre ao seu médico. O seu médico pode recomendar-lhe uma dose mais baixa de Caprelsa (como dois comprimidos de 100 mg ou um comprimido de 100 mg). O seu médico pode receitar outros medicamentos para ajudar a controlar os efeitos secundários. Os efeitos secundários de Caprelsa estão listados na Secção 4.

Se tomar mais Caprelsa do que deveria
Se tomar mais Caprelsa do que a sua dose receitada, contacte o seu médico ou vá a um hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Caprelsa
O que fazer se se esqueceu de tomar um comprimido depende de quanto tempo falta para a próxima dose.
- **Se faltarem 12 horas ou mais para a próxima dose**: Tome o comprimido de que se esqueceu logo que se lembre. Depois, tome a dose seguinte como habitual.
- **Se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose**: Não tome o comprimido de que se esqueceu. Depois tome a dose seguinte como habitual.

Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Caprelsa pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Se tiver algum destes efeitos secundários, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar Caprelsa numa dose mais baixa. Poderá também receitar-lhe medicamentos para controlar os seus efeitos secundários.

Fale imediatamente com o seu médico se detectar algum dos seguintes efeitos secundários – pode necessitar de tratamento médico urgente:
- Desmaios, tonturas ou alterações no ritmo do coração. Estes podem ser sinais da alteração da actividade eléctrica do seu coração. São observados em 8% dos doentes a tomar Caprelsa para o cancro medular da tiróide. O seu médico pode recomendar que tome Caprelsa numa dose mais baixa ou que páre de tomar. Caprelsa foi pouco frequentemente associado a alterações do ritmo cardíaco potencialmente fatais.
- Reacções graves na pele que afectam grandes áreas do seu corpo. Os sinais podem incluir vermelhidão, dor, úlceras (feridas), bolhas e descamação da pele. Os lábios, nariz, olhos e

órgãos genitais também podem ser afectados. A ocorrência pode ser frequente (afectando menos de 1 em 10 pessoas) ou pouco frequente (afectando menos de 1 em 100 pessoas) dependendo do tipo de reacção da pele.
- Diarreia grave.
- Falta de ar grave, ou súbito agravamento da falta de ar, possivelmente com tosse ou temperatura elevada (febre). Isto pode significar que tem uma inflamação dos pulmões chamada "doença pulmonar intersticial". Isto é pouco frequente (afectando menos de 1 em 100 pessoas), mas pode provocar risco de vida.
- Se tiver convulsões, dores de cabeça, confusão ou dificuldade de concentração. Estes podem ser sinais duma doença chamada RPLS (Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível). Estes sintomas geralmente desaparecem quando pára de tomar Caprelsa. A RPLS é pouco frequente (afectando menos de 1 em 100 pessoas).

Fale imediatamente com o seu médico se detectar algum dos efeitos secundários acima descritos.

Podem ainda ocorrer os seguintes efeitos secundários:
Muito frequentes (afectam mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Diarreia. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar este efeito. Se os sintomas se agravarem, informe o seu médico imediatamente.
- Dor no abdómen.
- Erupção na pele ou acne.
- Depressão.
- Cansaço.
- Sensação de mal-estar (náuseas).
- Indisposição do estômago (dispepsia).
- Alterações das unhas.
- Estar enjoado (vómitos).
- Perda de apetite (anorexia).
- Fraqueza (astenia).
- Aumento da pressão arterial. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar este efeito.
- Dor de cabeça.
- Fadiga.
- Perturbações do sono (insónia).
- Inflamação das vias nasais.
- Inflamação das vias principais de passagem de ar para os pulmões.
- Infecções das vias respiratórias superiores.
- Infecções das vias urinárias.
- Dormência ou formigueiro na pele.
- Sensibilidade anormal na pele.
- Tonturas.
- Dor.
- Inchaço causado pelo excesso de líquido (edema).
- Pedras ou depósitos de cálcio nos rins (nefrolitíase).
- Visão turva, incluindo alterações ligeiras nos olhos que podem ocasionar visão turva (opacidade da córnea).
- Sensibilidade à luz solar. Durante o tratamento com Caprelsa, proteja-se quando andar no exterior usando sempre protector solar e vestir roupas que evitem a exposição ao sol.

Frequentes (afectam menos de 1 em cada 10 pessoas):
- Desidratação.
- Aumento grave da pressão arterial (crise hipertensiva).
- Perda de peso.
- Trombose ou outras doenças em que o cérebro pode não receber sangue suficiente.
- Um tipo de erupção da pele que afecta as mãos e os pés (síndrome palmo-plantar).
- Inflamação na boca (estomatite).
- Boca seca.
- Pneumonia.

- Toxinas no sangue como complicação de infecção.
- Gripe.
- Inflamação da bexiga urinária.
- Inflamação das cavidades sinusais (sinusite).
- Inflamação das cordas vocais (laringe).
- Inflamação dos folículos, especialmente dos folículos do cabelo.
- Furúnculo.
- Infecção por fungos.
- Infecção nos rins.
- Perda de líquido corporal (desidratação).
- Ansiedade.
- Tremor.
- Sonolência.
- Desmaio.
- Sensação de instabilidade.
- Aumento da pressão no olho (glaucoma).
- Tosse contendo sangue.
- Inflamação dos pulmões.
- Dificuldade em engolir.
- Prisão de ventre.
- Inflamação das paredes do estômago (gastrite).
- Hemorragia do intestino ou estômago.
- Cálculos na vesícula biliar (litíase biliar).
- Dor ao urinar.
- Insuficiência renal.
- Urinar frequentemente.
- Vontade de urinar urgente.
- Febre.
- Perda de sangue pelo nariz (epistaxe).
- Olho seco.
- Irritação nos olhos (conjuntivite).
- Insuficiência visual.
- Ver halos (auréolas em torno de luzes).
- Ver a luz a cintilar (fotopsia).
- Alterações na córnea do olho (queratopatia).
- Um tipo de diarreia (colite).
- Perda de cabelo na cabeça ou corpo (alopecia).
- Alteração do sabor dos alimentos (disgeusia).

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em cada 100 pessoas):
- Insuficiência cardíaca.
- Inflamação do apêndice (apendicite).
- Infecção bacteriana.
- Inflamação dos divertículos (pequenas bolsas que se podem formar no sistema digestivo).
- Infecção da pele por bactérias.
- Inchaço da parede do abdómen.
- Malnutrição.
- Contração involuntária dos músculos (convulsões).
- Alternância rápida de contração e relaxamento dos músculos (clonus).
- Inchaço do cérebro.
- Névoa no cristalino do olho (catarata).
- Perturbações da frequência e do ritmo do coração.
- Paragem do coração.
- Incapacidade dos pulmões para funcionar correctamente.
- Pneumonia que ocorre por aspiração de partículas estranhas para os pulmões.
- Obstrução dos intestinos.
- Perfuração dos intestinos.

- Incapacidade de controlar os movimentos do intestino.
- Alteração da cor da urina.
- Ausência de urina.
- Dificuldade de cicatrização.
- Inflamação do pâncreas (pancreatite).
- Bolhas na pele (dermatite bulhosa).

Os efeitos secundários seguintes são observados em análises feitas pelo médico:
- Proteínas ou sangue na sua urina (revelado em testes à urina).
- Alterações no ritmo do coração (revelado no ECG). O seu médico pode dizer-lhe para parar de tomar Caprelsa ou tomar Caprelsa em doses mais baixas.
- Alterações no funcionamento do fígado ou pâncreas (revelado em testes ao sangue). Não causam sintomas mas o seu médico pode querer monitorizar estes parâmetros.
- Diminuição dos níveis de cálcio no sangue. O seu médico pode ter necessidade de receitar ou alterar o seu tratamento hormonal da tiróide.
- Diminuição dos níveis de potássio no sangue.
- Aumento dos níveis de cálcio no sangue.
- Aumento dos níveis de glucose no sangue.
- Dimnuição dos níveis de sódio na sangue.
- Diminuição do funcionamento da tiróide.
- Aumento dos valores de células vermelhas no sangue.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico **imediatamente**.

5. Como conservar Caprelsa

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Caprelsa após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30ºC.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Outras informações

Qual a composição de Caprelsa
- A substância activa é vandetanib. Cada comprimido contém 100 mg de vandetanib.
- Os outros componentes são hidrogenofosfato de cálcio dihidratado, celulose microcristalina, crospovidona (tipo A), povidona (K29-32), estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspecto de Caprelsa e conteúdo da embalagem
Caprelsa 100 mg é um comprimido revestido por película branco, redondo, com 'Z100' gravado numa das faces.

Caprelsa existe em embalagens blister de 30 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Suécia

Fabricante
AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 971 25 33

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Luxembourg/Luxemburg
NV AstraZeneca SA
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvijā
Tel: +371 67377100

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma "Autorização de Introdução no Mercado condicionada".
Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.
A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será actualizado se necessário.
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos http://www.ema.europa.eu

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR
Caprelsa 300 mg comprimidos revestidos por película
vandetanib

Para além deste folheto irá receber o Cartão de Advertência para o Doente, que contém informação de segurança importante e que deverá conhecer antes de tomar Caprelsa e durante o tratamento com Caprelsa

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.
- Conserve este folheto e o cartão de advertência para o doente . Pode ter necessidade de o reler.
- É importante que conserve o Cartão de Advertência durante o tratamento.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Caprelsa e para que é utilizado

Caprelsa é usado para tratar o cancro medular da tiróide que não pode ser removido por cirurgia ou que se espalhou para outras partes do corpo.

Caprelsa actua por retardar o crescimento de novos vasos sanguíneos nos tumores (cancros). Isto corta o fornecimento de alimento e de oxigénio ao tumor. Caprelsa também pode actuar directamente nas células cancerosas para as matar ou retardar o seu crescimento.

2. Antes de tomar Caprelsa

Não tome Caprelsa se:
- Se tem alergia (hipersensibilidade) ao vandetanib ou a qualquer outro componente de Caprelsa (listado na Secção 6).
- Se tem um problema congénito de coração chamado “síndrome do segmento QTc longo congénito”. Isto pode ser observado num electrocardiograma (ECG).
- Se está a amamentar.
- Se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos: arsénico, cisaprida (usada no tratamento da azia), eritromicina intravenosa e moxifloxacina (usadas para tratar infecções), toremifeno (usado no tratamento da cancro da mama), mizolastina (usada para tratar alergias), antiarrítmicos de classe IA e III (usados para controlar o ritmo do coração).

Não tome Caprelsa se qualquer das situações acima se aplicar ao seu caso. Se não tiver a certeza fale com o seu médico.

Tome especial cuidado com Caprelsa
- Sensibilidade à luz solar
  Algumas pessoas que tomam Caprelsa tornam-se mais sensíveis à luz solar. Isto pode causar queimaduras solares. Durante o tratamento com Caprelsa, proteja-se quando andar no exterior usando sempre protector solar e vista roupas que evitem a exposição ao sol.

– Monitorização do seu sangue e do seu coração
O seu médico ou enfermeiro devem realizar análises ao seu sangue para verificar os níveis de potássio, cálcio, magnésio, e da hormona estimuladora da tiróide (TSH) bem como a actividade eléctrica do seu coração com um exame chamado electrocardiograma (ECG). Estes exames devem ser feitos:

- Antes de iniciar Caprelsa
- Regularmente durante o tratamento com Caprelsa
- 1, 3 e 6 semanas após o início da toma de Caprelsa
- 12 semanas após o início da toma de Caprelsa
- Posteriormente todos os 3 meses
- Se o seu médico ou farmacêutico alterarem a dose de Caprelsa
- Se iniciar a toma de medicamentos que afectam o seu coração
- Conforme instruções do seu médico ou farmacêutico

Ao tomar com outros medicamentos
Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica ou medicamentos à base de plantas. Isto é porque o Caprelsa pode afectar o modo de acção de alguns medicamentos e, por sua vez alguns medicamentos podem afectar a acção do Caprelsa.

Informe o seu médico ou farmacêutico se está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:

- Itraconazole, cetoconazole, ritonavir, claritromicina, rifampicina e moxifloxacina (medicamentos usados para tratar infecções)
- Carbamazepina e fenobarbital (utilizados no controlo de convulsões)
- Ondansetrom (usado no tratamento das náuseas e vómitos)
- Cisaprida (usada no tratamento da azia), pimozida (usada no tratamento de movimentos involuntários repetidos e não controlados do corpo e no discurso excessivo e estéril) e halofantrina e lumefantrina (usada no tratamento da malária)
- Metadona (usada no tratamento de dependências), haloperidol, cloropromazina, sulpirida, amissulprida, e zuclopentixol (usadas no tratamento de doenças mentais)
- Pentamidina (usada para tratar infecções)
- Antagonistas da vitamina K e dabigatrano muitas vezes referidos como “fluidificadores do sangue”
- Ciclosporina e tacrolimos (usados para tratar a rejeição do transplante), digoxina (usada para tratar o batimento irregular do coração), e metformina (usada para controlar o açúcar no sangue)
- Inibidores da bomba de protões (usados no tratamento da azia)

Irá encontrar esta informação no Cartão de Advertência para o doente que lhe foi entregue pelo seu médico. É importante que guarde o Cartão de Advertência e que o mostre ao seu companheiro ou cuidador.

Gravidez e aleitamento
Fale com o seu médico antes de tomar Caprelsa se estiver grávida ou a tentar engravidar. Isto porque Caprelsa pode prejudicar o bebé que se está a desenvolver no útero. O seu médico irá falar consigo acerca dos benefícios e dos riscos de tomar Caprelsa durante este período.

- As mulheres que podem engravidar deverão utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Caprelsa, e até pelo menos quatro meses após a última dose de Caprelsa.

Para segurança do seu bebé, deve suspender a amamentação durante o tratamento com Caprelsa.

Condução de veículos e utilização de máquinas
Tome precaução antes de conduzir ou utilizar máquinas. Lembre-se que Caprelsa pode fazê-lo sentir-se cansado, fraco ou causar visão turva.

3. Como tomar Caprelsa

Tomar Caprelsa sempre de acordo com as indicações do seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

- A dose habitual é de um comprimido de 300 mg por dia.
- Tome Caprelsa aproximadamente à mesma hora cada dia.
- Caprelsa pode ser tomado com ou sem alimentos.

Se tiver dificuldade em engolir o comprimido:
Se tiver dificuldade em engolir o comprimido, pode misturá-lo com água da seguinte forma:
- Prepare meio copo de água (sem gás). Use apenas água, não utilize qualquer outro líquido.
- Coloque o comprimido dentro da água.
- Agite o copo até que o comprimido esteja disperso na água. Isto pode demorar cerca de 10 minutos.
- Depois beba de imediato.

Para assegurar que tomou todo o medicamento, encha o copo vazio com meio copo de água e volte a beber.

Se tiver efeitos secundários
Se tiver efeitos secundários diga sempre ao seu médico. O seu médico pode recomendar-lhe uma dose mais baixa de Caprelsa (como dois comprimidos de 100 mg ou um comprimido de 100 mg). O seu médico pode receitar outros medicamentos para ajudar a controlar os efeitos secundários. Os efeitos secundários de Caprelsa estão listados na Secção 4.

Se tomar mais Caprelsa do que deveria
Se tomar mais Caprelsa do que a sua dose receitada, contacte o seu médico ou vá a um hospital imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Caprelsa
O que fazer se se esqueceu de tomar um comprimido depende de quanto tempo falta para a próxima dose.
- **Se faltarem 12 horas ou mais para a próxima dose**: Tome o comprimido de que se esqueceu logo que se lembre. Depois, tome a dose seguinte como habitual.
- **Se faltarem menos de 12 horas para a próxima dose**: Não tome o comprimido de que se esqueceu. Depois tome a dose seguinte como habitual.

Não tome uma dose a dobrar (duas doses ao mesmo tempo) para compensar um comprimido que se esqueceu de tomar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, Caprelsa pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas. Se tiver algum destes efeitos secundários, o seu médico poderá dizer-lhe para tomar Caprelsa numa dose mais baixa. Poderá também receitar-lhe medicamentos para controlar os seus efeitos secundários.

Fale imediatamente com o seu médico se detectar algum dos seguintes efeitos secundários – pode necessitar de tratamento médico urgente:
- Desmaios, tonturas ou alterações no ritmo do coração. Estes podem ser sinais da alteração da actividade eléctrica do seu coração. São observados em 8% dos doentes a tomar Caprelsa para o cancro medular da tiróide. O seu médico pode recomendar que tome Caprelsa numa dose mais baixa ou que páre de tomar. Caprelsa foi pouco frequentemente associado a alterações do ritmo cardíaco potencialmente fatais.
- Reacções graves na pele que afectam grandes áreas do seu corpo. Os sinais podem incluir vermelhidão, dor, úlceras (feridas), bolhas e descamação da pele. Os lábios, nariz, olhos e

órgãos genitais também podem ser afectados. A ocorrência pode ser frequente (afectando menos de 1 em 10 pessoas) ou pouco frequente (afectando menos de 1 em 100 pessoas) dependendo do tipo de reacção da pele.
- Diarreia grave.
- Falta de ar grave, ou súbito agravamento da falta de ar, possivelmente com tosse ou temperatura elevada (febre). Isto pode significar que tem uma inflamação dos pulmões chamada "doença pulmonar intersticial". Isto é pouco frequente (afectando menos de 1 em 100 pessoas), mas pode provocar risco de vida.
- Se tiver convulsões, dores de cabeça, confusão ou dificuldade de concentração. Estes podem ser sinais duma doença chamada RPLS (Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível). Estes sintomas geralmente desaparecem quando pára de tomar Caprelsa. A RPLS é pouco frequente (afectando menos de 1 em 100 pessoas).

Fale imediatamente com o seu médico se detectar algum dos efeitos secundários acima descritos.

Podem ainda ocorrer os seguintes efeitos secundários:
Muito frequentes (afectam mais de 1 em cada 10 pessoas):
- Diarreia. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar este efeito. Se os sintomas se agravarem, informe o seu médico imediatamente.
- Dor no abdómen.
- Erupção na pele ou acne.
- Depressão.
- Cansaço.
- Sensação de mal-estar (náuseas).
- Indisposição do estômago (dispepsia).
- Alterações das unhas.
- Estar enjoado (vómitos).
- Perda de apetite (anorexia).
- Fraqueza (astenia).
- Aumento da pressão arterial. O seu médico poderá receitar um medicamento para tratar este efeito.
- Dor de cabeça.
- Fadiga.
- Perturbações do sono (insónia).
- Inflamação das vias nasais.
- Inflamação das vias principais de passagem de ar para os pulmões.
- Infecções das vias respiratórias superiores.
- Infecções das vias urinárias.
- Dormência ou formigueiro na pele.
- Sensibilidade anormal na pele.
- Tonturas.
- Dor.
- Inchaço causado pelo excesso de líquido (edema).
- Pedras ou depósitos de cálcio nos rins (nefrolitíase).
- Visão turva, incluindo alterações ligeiras nos olhos que podem ocasionar visão turva (opacidade da córnea).
- Sensibilidade à luz solar. Durante o tratamento com Caprelsa, proteja-se quando andar no exterior usando sempre protector solar e vestir roupas que evitem a exposição ao sol.

Frequentes (afectam menos de 1 em cada 10 pessoas):
- Desidratação.
- Aumento grave da pressão arterial (crise hipertensiva).
- Perda de peso.
- Trombose ou outras doenças em que o cérebro pode não receber sangue suficiente.
- Um tipo de erupção da pele que afecta as mãos e os pés (síndrome palmo-plantar).
- Inflamação na boca (estomatite).
- Boca seca.
- Pneumonia.

- Toxinas no sangue como complicação de infecção.
- Gripe.
- Inflamação da bexiga urinária.
- Inflamação das cavidades sinusais (sinusite).
- Inflamação das cordas vocais (laringe).
- Inflamação dos folículos, especialmente dos folículos do cabelo.
- Furúnculo.
- Infecção por fungos.
- Infecção nos rins.
- Perda de líquido corporal (desidratação).
- Ansiedade.
- Tremor.
- Sonolência.
- Desmaio.
- Sensação de instabilidade.
- Aumento da pressão no olho (glaucoma).
- Tosse contendo sangue.
- Inflamação dos pulmões.
- Dificuldade em engolir.
- Prisão de ventre.
- Inflamação das paredes do estômago (gastrite).
- Hemorragia do intestino ou estômago.
- Cálculos na vesícula biliar (litíase biliar).
- Dor ao urinar.
- Insuficiência renal.
- Urinar frequentemente.
- Vontade de urinar urgente.
- Febre.
- Perda de sangue pelo nariz (epistaxe).
- Olho seco.
- Irritação nos olhos (conjuntivite).
- Insuficiência visual.
- Ver halos (auréolas em torno de luzes).
- Ver a luz a cintilar (fotopsia).
- Alterações na córnea do olho (queratopatia).
- Um tipo de diarreia (colite).
- Perda de cabelo na cabeça ou corpo (alopecia).
- Alteração do sabor dos alimentos (disgeusia).

Pouco frequentes (afectam menos de 1 em cada 100 pessoas):
- Insuficiência cardíaca.
- Inflamação do apêndice (apendicite).
- Infecção bacteriana.
- Inflamação dos divertículos (pequenas bolsas que se podem formar no sistema digestivo).
- Infecção da pele por bactérias.
- Inchaço da parede do abdómen.
- Malnutrição.
- Contração involuntária dos músculos (convulsões).
- Alternância rápida de contração e relaxamento dos músculos (clonus).
- Inchaço do cérebro.
- Névoa no cristalino do olho (catarata).
- Perturbações da frequência e do ritmo do coração.
- Paragem do coração.
- Incapacidade dos pulmões para funcionar correctamente.
- Pneumonia que ocorre por aspiração de partículas estranhas para os pulmões.
- Obstrução dos intestinos.
- Perfuração dos intestinos.

- Incapacidade de controlar os movimentos do intestino.
- Alteração da cor da urina.
- Ausência de urina.
- Dificuldade de cicatrização.
- Inflamação do pâncreas (pancreatite).
- Bolhas na pele (dermatite bulhosa).

Os efeitos secundários seguintes são observados em análises feitas pelo médico:
- Proteínas ou sangue na sua urina (revelado em testes à urina).
- Alterações no ritmo do coração (revelado no ECG). O seu médico pode dizer-lhe para parar de tomar Caprelsa ou tomar Caprelsa em doses mais baixas.
- Alterações no funcionamento do fígado ou pâncreas (revelado em testes ao sangue). Não causam sintomas mas o seu médico pode querer monitorizar estes parâmetros.
- Diminuição dos níveis de cálcio no sangue. O seu médico pode ter necessidade de receitar ou alterar o seu tratamento hormonal da tiróide.
- Diminuição dos níveis de potássio no sangue.
- Aumento dos níveis de cálcio no sangue.
- Aumento dos níveis de glucose no sangue.
- Dimnuição dos níveis de sódio na sangue.
- Diminuição do funcionamento da tiróide.
- Aumento dos valores de células vermelhas no sangue.

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico **imediatamente**.

5. Como conservar Caprelsa

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Caprelsa após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar acima de 30ºC.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. Outras informações

Qual a composição de Caprelsa
- A substância activa é vandetanib. Cada comprimido contém 300 mg de vandetanib.
- Os outros componentes são hidrogenofosfato de cálcio dihidratado, celulose microcristalina, crospovidona (tipo A), povidona (K29-32), estearato de magnésio, hipromelose, macrogol e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspecto de Caprelsa e conteúdo da embalagem
Caprelsa 300 mg é um comprimido revestido por película branco, oval, com ‘Z300’ gravado numa das faces.

Caprelsa existe em embalagens blister de 30 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB, S-151 85, Södertälje, Suécia

Fabricante
AstraZeneca UK Limited, Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA, Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien
NV AstraZeneca SA
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 2 971 25 33

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ

Luxembourg/Luxemburg
NV AstraZeneca SA
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB

Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvijā
Tel: +371 67377100

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi aprovado pela última vez em

Foi concedida a este medicamento uma "Autorização de Introdução no Mercado condicionada".
Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.
A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será actualizado se necessário.
Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: http://www.ema.europa.eu

ANEXO IV

CONCLUSÕES SOBRE A CONCESSÃO DA AUTORIZAÇÃO CONDICIONAL DE INTRODUÇÃO NO MERCADO APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE MEDICAMENTOS

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos em:

- **Autorização condicional de introdução no mercado**

O CHMP tendo em consideração o requerimento é da opinião que a relação benefício-risco é favorável para recomendar a concessão da autorização condicional de introdução no mercado como explicado no Relatório Público Europeu de Avaliação.